UNIVERSITÉ DE PARIS
FACULTÉ DE MÉDECINE BROUSSAIS - HÔTEL-DIEU

ANNÉE 1971-1972 N° 5

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

GARREC Louis
Interne des Hôpitaux de Paris
Né le 29 Mars 1940, à Quemeneven (Finistère)

Présentée et soutenue publiquement le 1971

LE TRAITEMENT ANTICOAGULANT CHEZ LES SUJETS ÂGÉS DE PLUS DE 70 ANS

Président : Mr. Pierre MAURICE, Professeur.

DUPUYTREN - COPY
9, Rue Dupuytren
PARIS (6e)
1971

UNIVERSITÉ DE PARIS
FACULTÉ DE MÉDECINE BROUSSAIS - HÔTEL-DIEU

ANNÉE 1971-1972 N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

GARREC Louis

Interne des Hôpitaux de Paris

Né le 29 Mars 1940, à Quemeneven (Finistère)

Présentée et soutenue publiquement le

LE TRAITEMENT ANTICOAGULANT CHEZ LES SUJETS ÂGÉS DE PLUS DE 70 ANS

Président : Mr. Pierre MAURICE, Professeur.

DUPUYTREN - COPY
9, Rue Dupuytren
PARIS (6e)
1971

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A MES PARENTS

A MON FRÈRE

A MA SOEUR

A MA FIANCÉE

Avec ma profonde tendresse.

A Monsieur le Professeur Pierre MAURICE

qui nous a fait l'honneur d'accepter
la présidence de cette thèse,

En respectueux hommage.

A Monsieur le Professeur Agrégé OURBACK

qui m'initia avec bienveillance à la Cardiologie,

En témoignage de profonde reconnaissance et de sincère fidélité.

A Monsieur le Docteur FAYARD

qui m'a guidé dans la rédaction de cette thèse,

Qu'il en soit vivement remercié.

A Monsieur le Professeur Agrégé GAY

qui m'a inspiré le sujet de cette thèse.

En témoignage de reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Agrégé LISSAC

qui m'a inculqué les bases de la Réanimation avec une justesse et une passion qui ne se sont jamais démenties.

En témoignage de fidèle attachement.

A Monsieur le Docteur LABROUSSE

En remerciement.

A Monsieur le Docteur GOUÉROU

Avec ma constante amitié.

A Monsieur le Docteur SEVESTRE

Avec ma profonde sympathie.

A MES MAÎTRES D'INTERNAT :

- Monsieur le Professeur MEYER

- Monsieur le Docteur BOLGERT

- Monsieur le Docteur BRUNEL

I N T R O D U C T I O N

Le traitement anticoagulant est dominé par l'Héparine et les Antivitamines K de synthèse.

Les premiers travaux cliniques concernant l'Héparine remontent à 1938 (MURRAY et BEST au Canada, CRADFOR en Suède). En 1941, LINK isole la "dicoumarine", en effectue la synthèse et la définit comme une antivitamine K.

Ce traitement anticoagulant a bouleversé l'évolution de la plupart des maladies cardio-vasculaires en diminuant notamment la fréquence des complications thrombo-emboliques.
Néanmoins, une certaine réticence à son emploi chez le sujet âgé est encore constatée.
Le but de cette étude est de préciser les indications et les contre-indications, les modalités, les incidents et les accidents du traitement anticoagulant chez 200 sujets de 70 ans et plus, soumis à ce traitement, suivis dans le service de Médecine générale de l'Hôpital Antoine Chantin et dans la Clinique cardiologique de l'Hôpital Broussais (Professeur Pierre MAURICE), en insistant particulièrement sur les accidents hémorragiques et en se référant à une série de 200 malades de moins de 70 ans, soumis à ce même traitement anticoagulant ; cette étude concerne uniquement des malades hospitalisés et dont le séjour est en moyenne de 25 jours.

MATÉRIEL

Le matériel, présenté dans une série de tableaux, concerne :

- d'abord, la répartition des malades suivant les décennies et suivant le sexe (Tableaux N^{os}. I-I') ;
- ensuite, les polygones de fréquence exprimant la répartition des âges globaux et suivant le sexe (Tableaux N^{os}. II-II') ;
- enfin, les modalités d'administration des différents types d'anticoagulants : doses moyennes globales et doses moyennes en fonction du sexe (Tableaux N^{os}. III-III').

Par souci de clarté, les données concernant les sujets âgés de plus de 70 ans sont consignées sur la page de gauche, et celles intéressant les sujets âgés de moins de 70 ans sur la page de droite.

Les malades des deux séries ont été soumis aux mêmes tests de surveillance :

- le Temps de Howell (temps de coagulation à 37° d'un plasma décalcifié recalcifié) qui explore la coagulabilité globale ;
- le Temps de Quick (temps de coagulation à 37° d'un plasma décalcifié et déplaquettisé en présence d'un excès de thromboplastine et de Ca^{++}) qui explore les facteurs VII, V, X, II,

pratiqués dans le même laboratoire (Pharmacie de l'Hôpital Broussais).

Le Temps de Howell du malade est normalement efficace lorsqu'il est compris entre le double et le triple de celui du témoin.

Dans le Temps de Quick, la zone d'hypoprothrombinémie thérapeutique efficace est atteinte lorsque ce temps est égal à une fois et demie à deux fois le temps du témoin et correspond habituellement à une activité du complexe prothrombinique comprise entre 25 et 35 %.

LISTE EXPLICATIVE

- AC / FA = Arythmie complète par fibrillation auriculaire.
- AOMI = Artériopathie oblitérante des membres inférieurs.
- ECG = Electrocardiogramme.
- HAD - HAG = Hypertrophie auriculaire droite et gauche.
- HVD - HVG = Hypertrophie ventriculaire droite et gauche.
- HTA = Hypertension artérielle systémique.
- IV = intraveineux.
- M = malade.
- RS = Rythme sinusal.
- RX = Radio du thorax.
- T = Témoin.
- TP - TQ = Taux de prothrombine - Temps de Quick.
- UIV = Urographie intraveineuse
- V = Volume cardiaque noté de 0 à 4.
  0 = Normal

OBSERVATIONS DES MALADES

ÂGÉS DE PLUS DE 70 ANS

AYANT FAIT UN ACCIDENT HEMORRAGIQUE

SOUS ANTICOAGULANTS

HAU... Blanche

Femme de 79 ans.

- MOTIF d'HOSPITALISATION

Hospitalisée le 28-X-1969, pour abcès de la fesse droite.

- ANTECEDENTS

Depuis l'âge de 70 ans, rectorragies intermittentes : sans exploration.

- RX = V_o - ECG = normal.

- ANTICOAGULANTS

* Calciparine : 0,5 ml x 2 / 5 j.
puis 0,4 ml / 2 j.

- ASSOCIATION MEDICAMENTEUSE

* Totapen : 2 g / 4 j.

- INCIDENTS

* Durant l'hospitalisation, apparition d'une phlébite à bascule.

* Survenue de RECTORRAGIES abondantes le 24-XI-1969, au 6ème jour du traitement héparinique.

- COAGULATION

Temps de Howell : deux jours avant l'incident { Témoin : 2 mn 30 / Malade : 9 mn 30

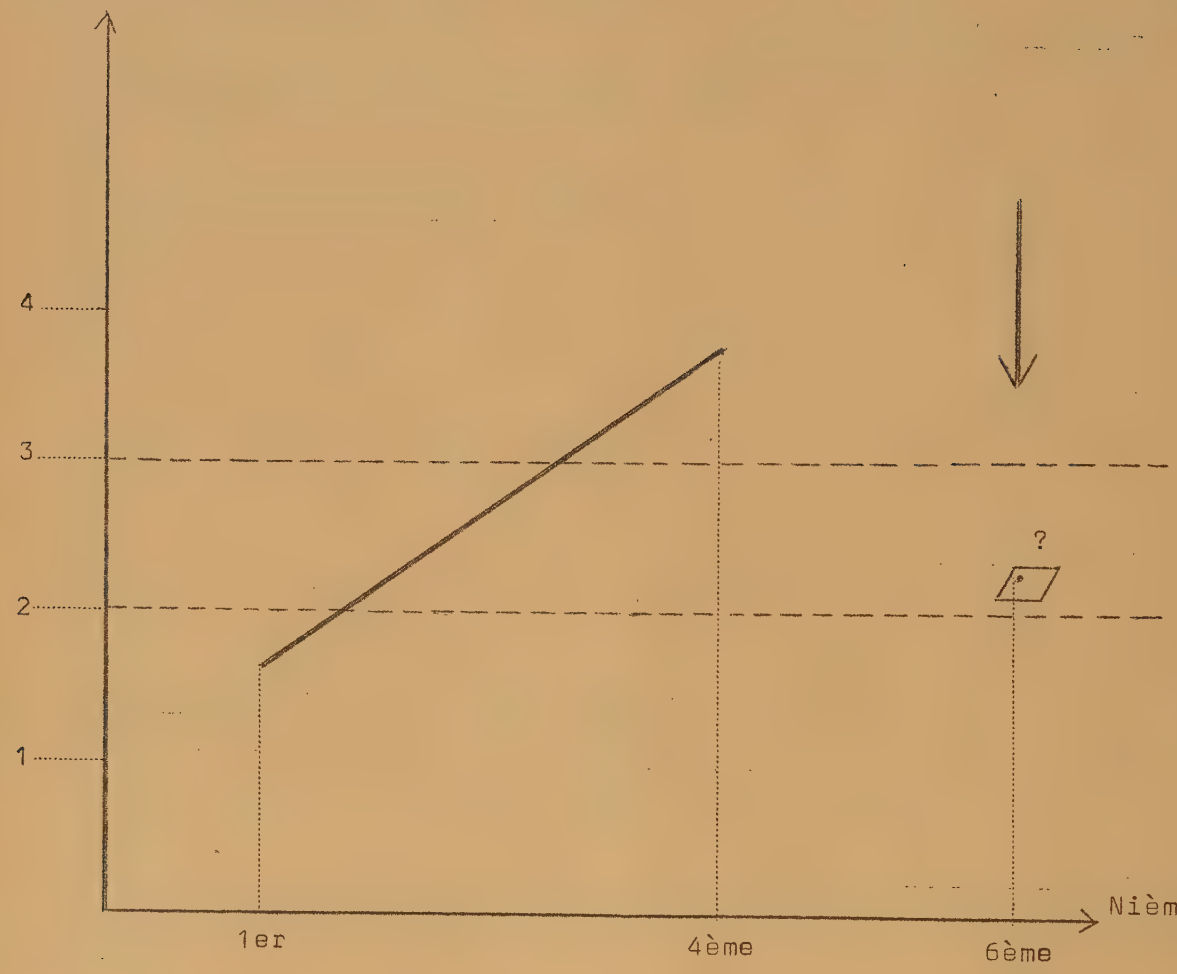
- EXAMENS COMPLEMENTAIRES

* Urée sanguine : 0,55 g / l.

- CONDUITE THERAPEUTIQUE. EVOLUTION

Le lavement baryté objectivant une néoplasie recto-sigmoïdienne, tout anticoagulant est définitivement abandonné.

TEMPS de HOWELL M / T



T= 2mn 30 — T= 2mn 30 — ? — T.H.

M= 4mn 15 — M= 9mn 30 — ?

▱ : Totapen.

DEV... Georgette

Femme de 73 ans.

- MOTIF D'HOSPITALISATION

Hospitalisée le 23-XI-1968 pour phlébite des membres inférieurs avec embolie pulmonaire.

- ANTECEDENTS

Aucun antécédent particulier.

- RX = V_2 - PC + ; ECG = tachycardie sinusale.

- ANTICOAGULANTS

* Calciparine : 1,2 ml / 2 j.
* Sintrom : 1/4 c. / 25 j.

- ASSOCIATION MEDICAMENTEUSE

* Solnicol : 2 g en IV / 7 j.

- INCIDENTS

Le I-XII-1968, au 9ème jour du traitement : HEMATURIE sans douleur lombaire ; sans aucun antécédent réno-urétéral.

- COAGULATION

T.P. 10 % le jour de l'incident avec 3/4 c. de Sintrom.

- EXAMENS COMPLEMENTAIRES

* Urée sanguine : 0,65 g/l.

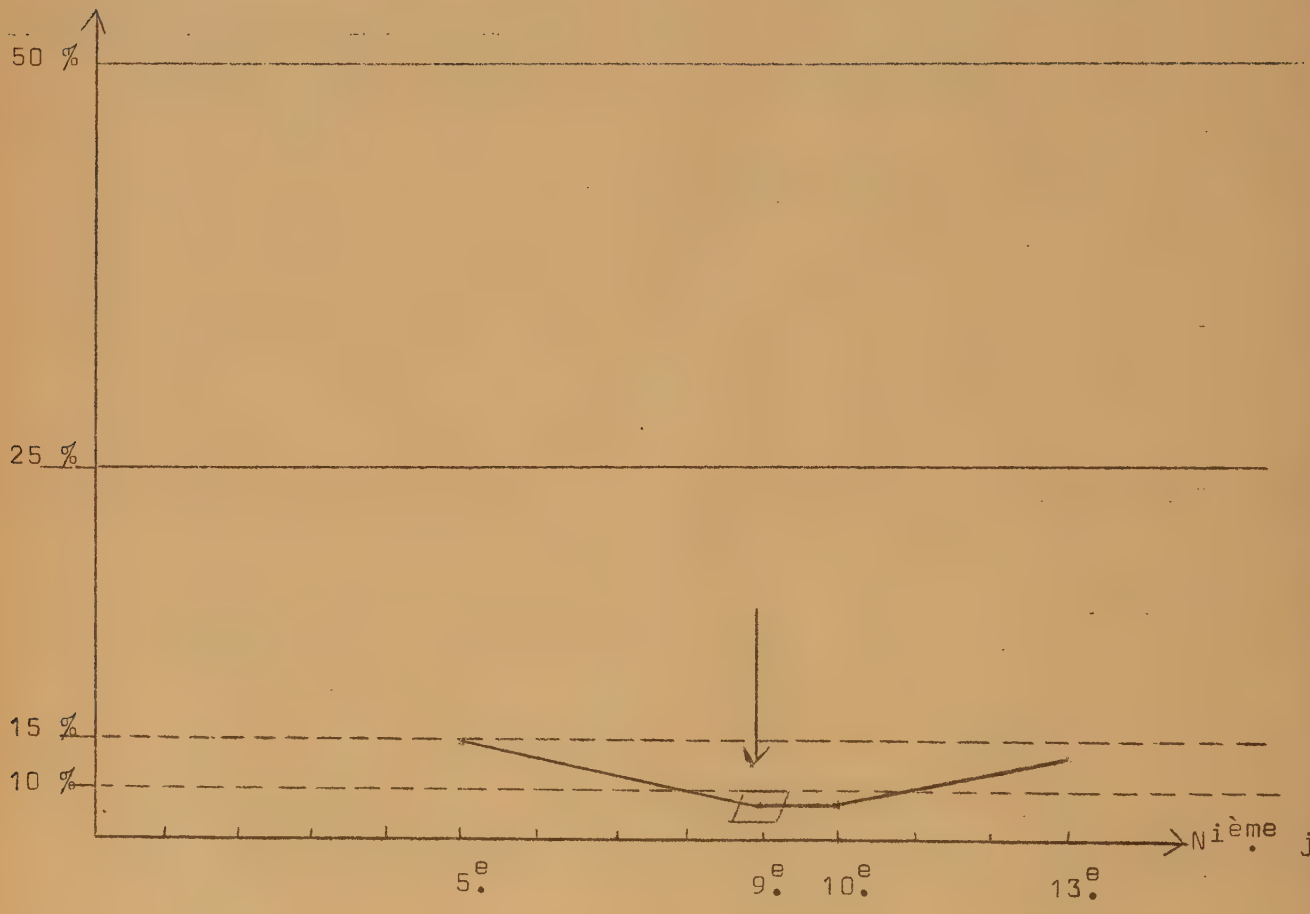
- CONDUITE THERAPEUTIQUE. EVOLUTION

- Régression rapide en 4 à 5 jours de l'hématurie sans douleur lombaire.

- Simple diminution de la dose de Sintrom. Pas de reprise de l'hématurie.

- A noter qu'il n'a pas été fait d'UIV.

TEMPS DE QUICK



▱ : Solnicol

APE... Jeanne

Femme de 89 ans.

- MOTIF D'HOSPITALISATION

Hospitalisée le 12-X -1970, pour insuffisance cardiaque globale.

- ANTECEDENTS

HTA modérée et rétrécissement aortique peu serré.

- RX = V_1 - V_2 ; ECG : - Flutter auriculaire
  - Hémibloc antérieur gauche
  - HVG

- ANTICOAGULANTS

* Héparine IV : 200 mg / 1 j.
* Calciparine SC : 0,4 ml / 4 j.

- ASSOCIATION MEDICAMENTEUSE

Aucune

- INCIDENTS

Le 15-X-1970, au 4ème jour, HEMATOME DU SEIN DROIT.

- COAGULATION

Temps de Howell : - le 14-X-1970 .... { T : 2 mn 05 / M : 5 mn 15 }

- le 15-X-1970 .... { T : 2 mn 05 / M : 9 mn 30 }

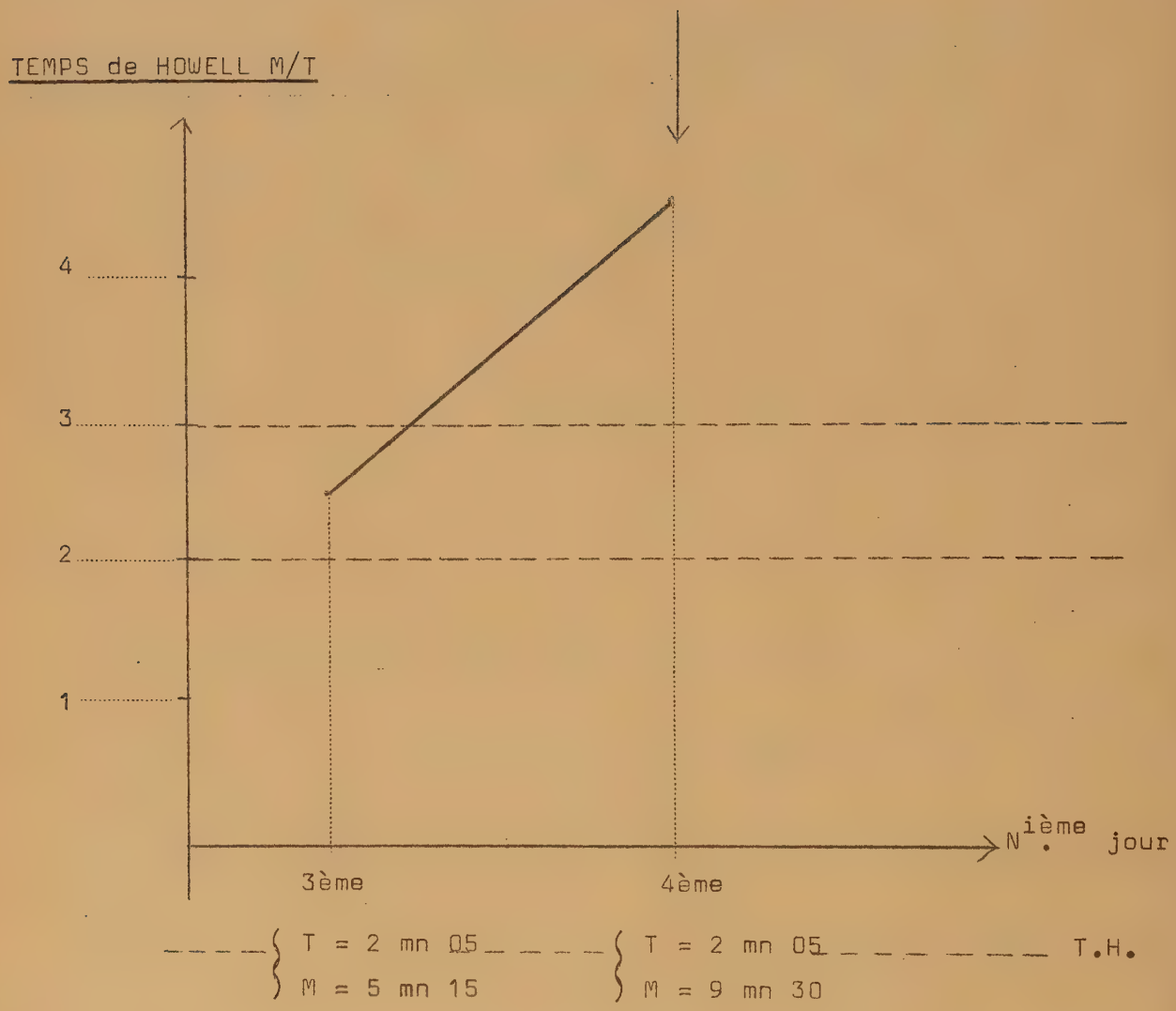
sous 0,4 ml de Calciparine

- EXAMENS COMPLEMENTAIRES

* Urée sanguine : 1 g/l
* Fibrinémie : 1,4 g/l
* Uricémie : 166 mg/l

- CONDUITE THERAPEUTIQUE. EVOLUTION

- Evolution spontanément favorable.
- Pas de reprise du traitement anticoagulant.
- Aucun antécédent mammaire connu.


TEMPS de HOWELL M/T
4
3
2
1
N ième jour
3ème
4ème
T = 2 mn 05
M = 5 mn 15
T = 2 mn 05
M = 9 mn 30
T.H.

AME... Féline

Femme de 84 ans.

- MOTIF D'HOSPITALISATION

Hospitalisée le 7-VII-1970 pour phlébite des membres inférieurs.

- ANTECEDENTS

Nuls.

- RX : V_o ; ECG : alternance d'AC / FA et de rythme sinusal.

- ANTICOAGULANTS

* Héparine : 400 mg / 2 j.
  200 mg / 2 j.
* Calciparine : 0,8 ml / 8 j.

- ASSOCIATION MEDICAMENTEUSE

Aucune.

- INCIDENTS

Le 19-VII-1970, au 13ème jour, HEMATOME RETRO-PERITONEAL avec collapsus.

- COAGULATION

Temps de Howell : - le 15-VII-1970 { T = 2 mn 45
M = 9 mn sous 0,8 ml de Calciparine.

- le 19-VII-1970 { Mêmes doses de Calciparine; pas de prélèvement sanguin.

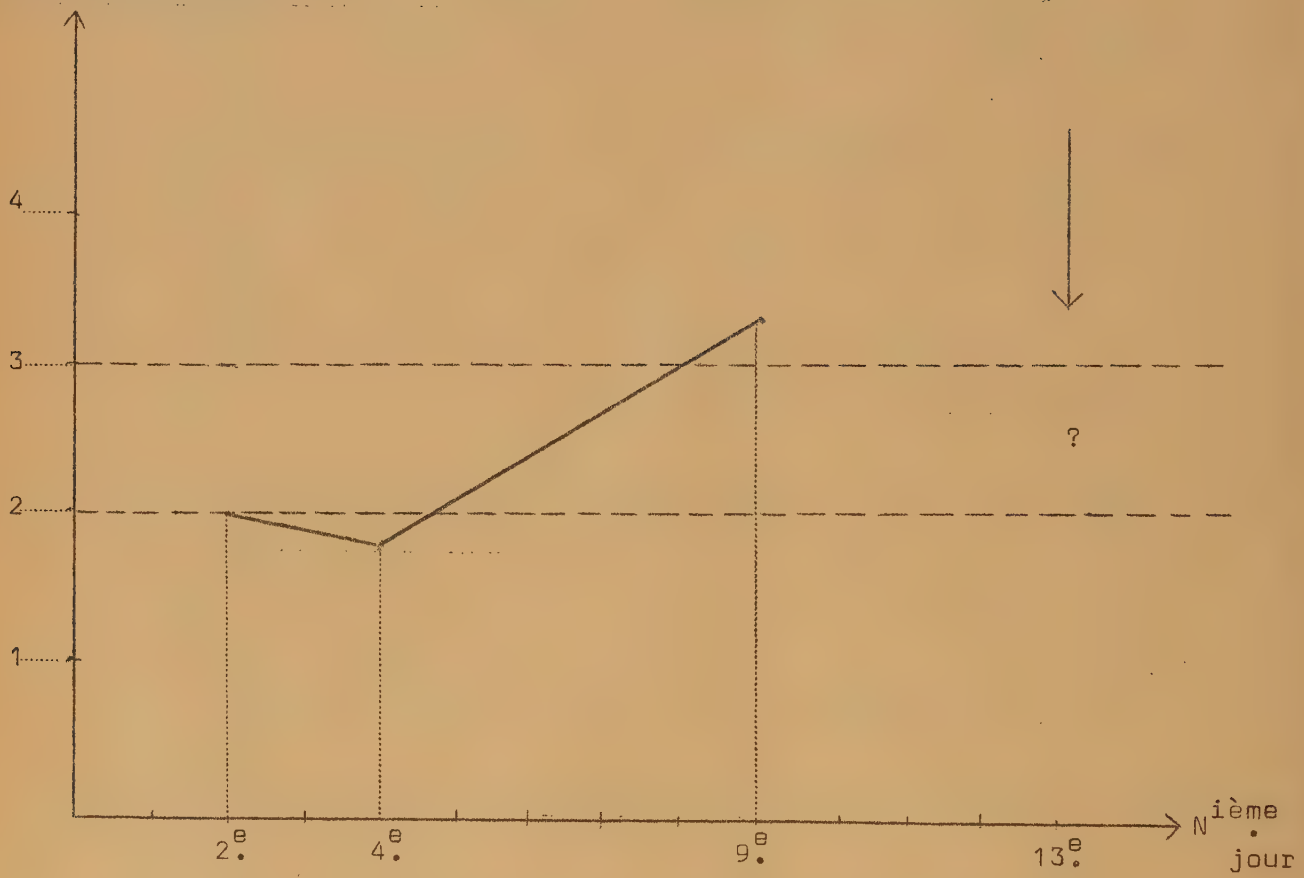
- EXAMENS COMPLEMENTAIRES

* Bilan hépatique : normal.
* Urée sanguine : 0,50 g/l.
* Fibrinémie : 6,8 g/l.

- CONDUITE THERAPEUTIQUE. EVOLUTION

- Sous transfusion sanguine, évolution très favorable.
- Examen abdominal ultérieur normal.
- Arrêt définitif des anticoagulants.

TEMPS de HOWELL M/T



T= 2mn15 — T= 3mn45 — T= 2 mn45 — ? — T.H.
M= 4mn30 — M= 5mn — M= 9 mn — ?

CAR... Robert

Homme de 73 ans.

- MOTIF D'HOSPITALISATION

Hospitalisé le 12-V-1970 pour une nécrose myocardique de constitution semi-récente associée à une très probable embolie pulmonaire.

- ANTECEDENTS

Lithiase vésiculaire.

- RX = V_I ; ECG : - Rythme nodal à 50
  - Infarctus postéro-inférieur semi-récent
  - Bloc incomplet gauche.

- ANTICOAGULANTS

* Héparine : 300 mg / 7 j.
* Calciparine : 0,8 ml / 1 j.
* Coumadine : 8 mg / 84 j.

- ASSOCIATION MEDICAMENTEUSE

* Edécrine + Aldactone
* Isuprel
* Digitaline

- INCIDENTS

Le 19-V-1970, au 8ème jour, HEMATOME du GRAND DROIT à DROITE, sous HEPARINE : 300 mg, associée à la COUMADINE : 6 mg par jour depuis 48 heures, avec adjonction d'une injection de CALCIPARINE : 0,4 ml ; les effets de l'héparine et de la calciparine s'ajoutant.

- COAGULATION

* T.P. à l'entrée, le 12-V-1970 = 83 %.
* Temps de Howell : - le 19-V-1970 ... { T = 2 mn 30 / M = 9 mn.

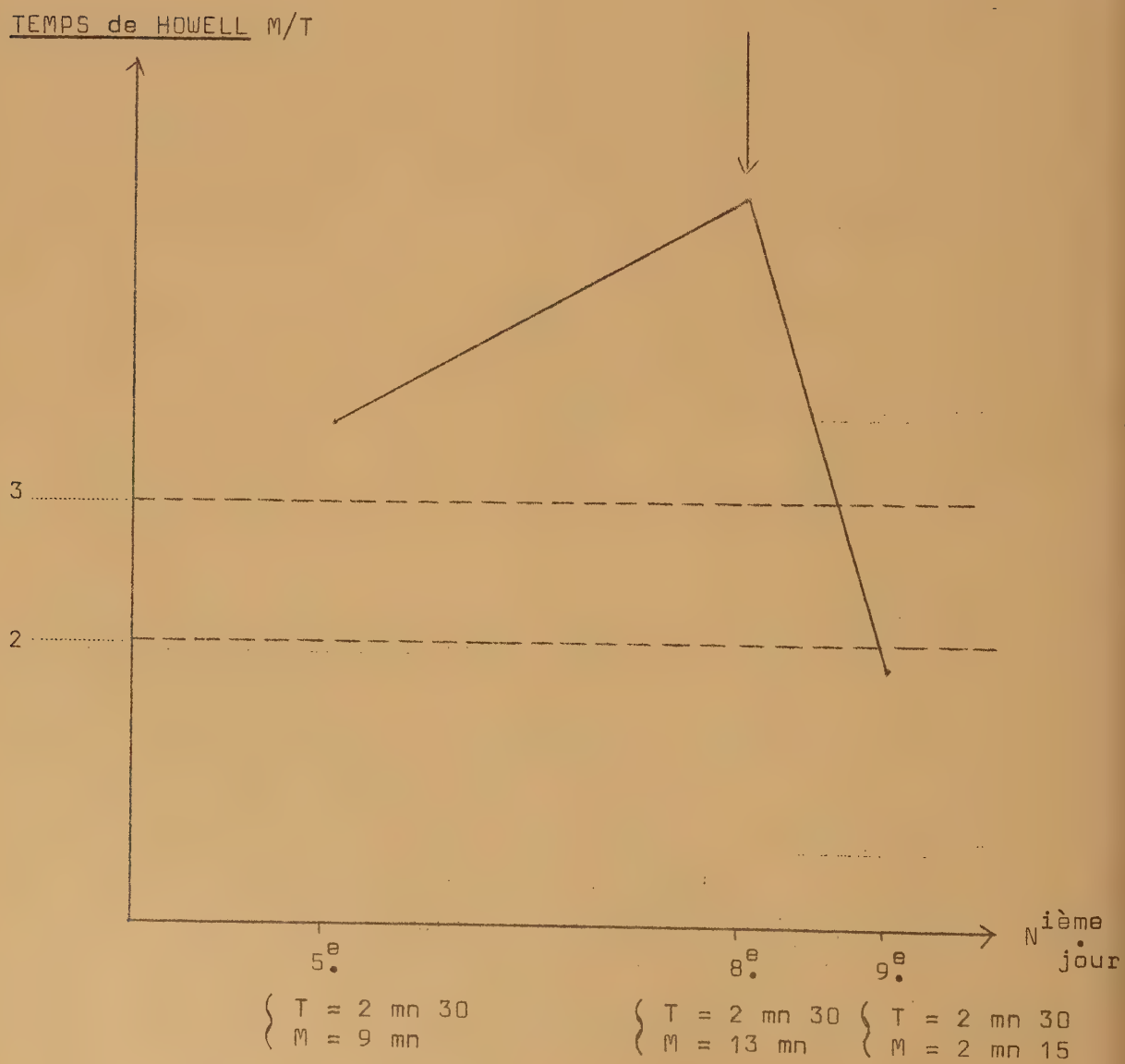
- Le 20-V-1970 ... { T = 2 mn 30 / M = 2 mn 15

- EXAMENS COMPLEMENTAIRES

Normaux.

- CONDUITE THERAPEUTIQUE. EVOLUTION

- Guérison rapide, spontanée.
- Reprise des anticoagulants.



FIE... Eugène

Homme de 79 ans.

- MOTIF D'HOSPITALISATION

Hospitalisé le 17-XI-1969, pour insuffisance cardiaque globale.

- ANTECEDENTS

* Arythmie complète par fibrillation auriculaire.
* Insuffisance mitrale modérée.
* Episode grippal récent.

- RX = HVG ++ - ECG : - AC / FA
- ESV polymorphes
- Bigéminisme

- ANTICOAGULANTS

* Héparine : 240 mg / 6 j.
* Sintrom : en alternance, 1/4 c., 1/2 c. / 24 j.

- ASSOCIATION MEDICAMENTEUSE

* Digitaline
* Pronestyl-Dihydan
* Edécrine
* Pénicline : 6 c. / 15 j.

- INCIDENTS

Le 2-VII-1969, au 16ème jour, HEMOPTYSIE de petite abondance sous 1/2 c. de Sintrom.

- COAGULATION

- Temps de Quick : - au 9ème j. < 15 % sous 1 c. de Sintrom depuis 4 j.
- au 16ème j. = 10 %, sous 1/2 c. de Sintrom.

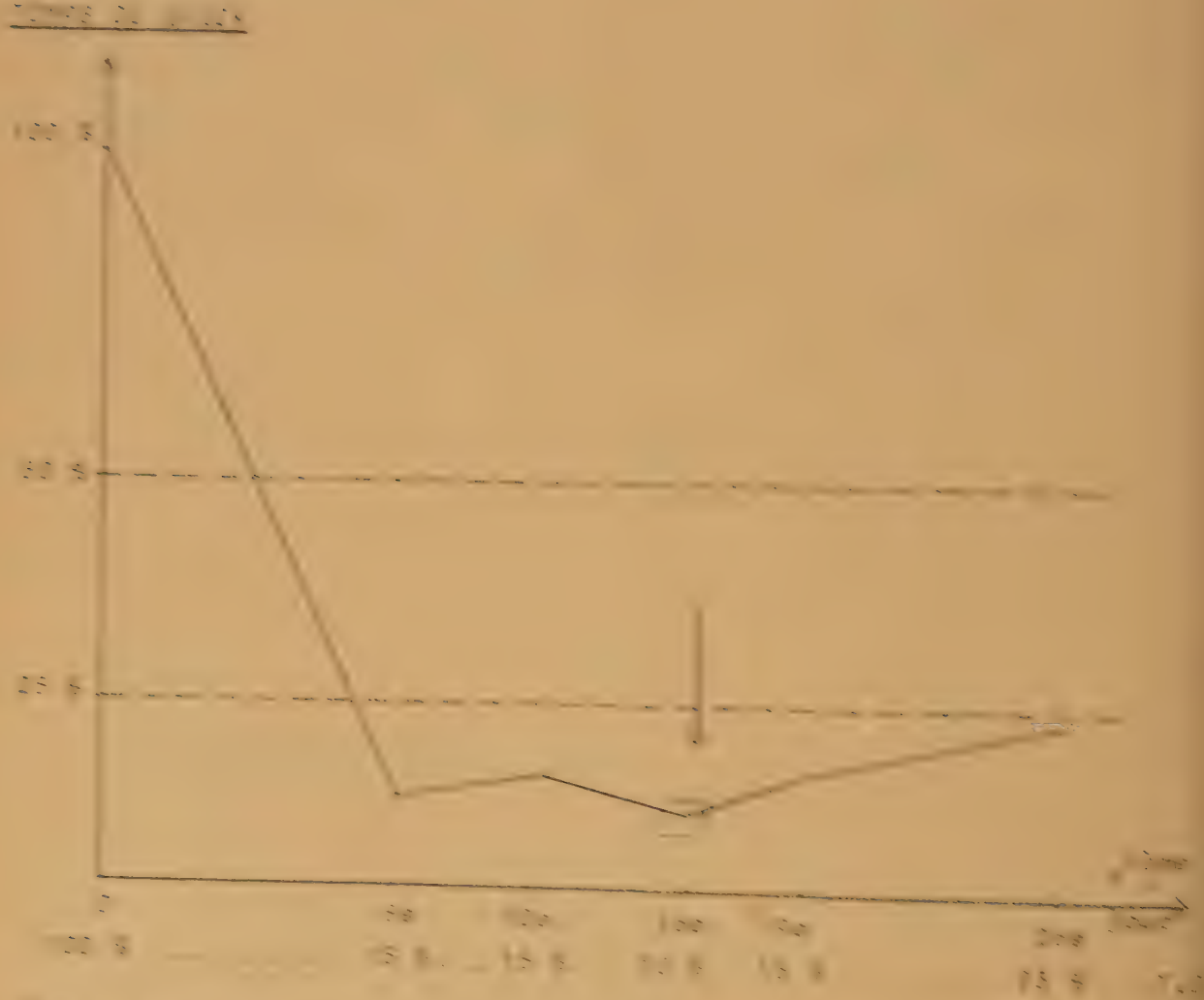
- EXAMENS COMPLEMENTAIRES

Normaux.

- [illegible]

- Evolution favorable avec simple diminution des doses de Sérazon.

- Suppression de l'administration des antiépileptiques au long cours.



: Pendilles

RE... Jeanne

Femme de 79 ans.

- MOTIF D'HOSPITALISATION

Hospitalisée le 25-VII-1969, pour insuffisance cardiaque globale.

- ANTECEDENTS

* HTA ancienne
* AC / FA.

- RX = V_I-PC ; ECG = AC / FA - BIG

- ANTICOAGULANTS

* Héparine : 300 mg / 4 j.
* Sintrom : ½ c. / 38 j.

- ASSOCIATION MEDICAMENTEUSE

* Edécrine - Acylanide

- INCIDENTS

Le 5-VIII-1969, au 12ème jour sous 3/4 c. de Sintrom, HEMATURIE sans crise de colique néphrétique. Sans antécédent réno-urétéral connu.

- COAGULATION

Temps de Quick : - le 4-VIII-1969 : < 10 % , sous 3/4 c. de Sintrom.

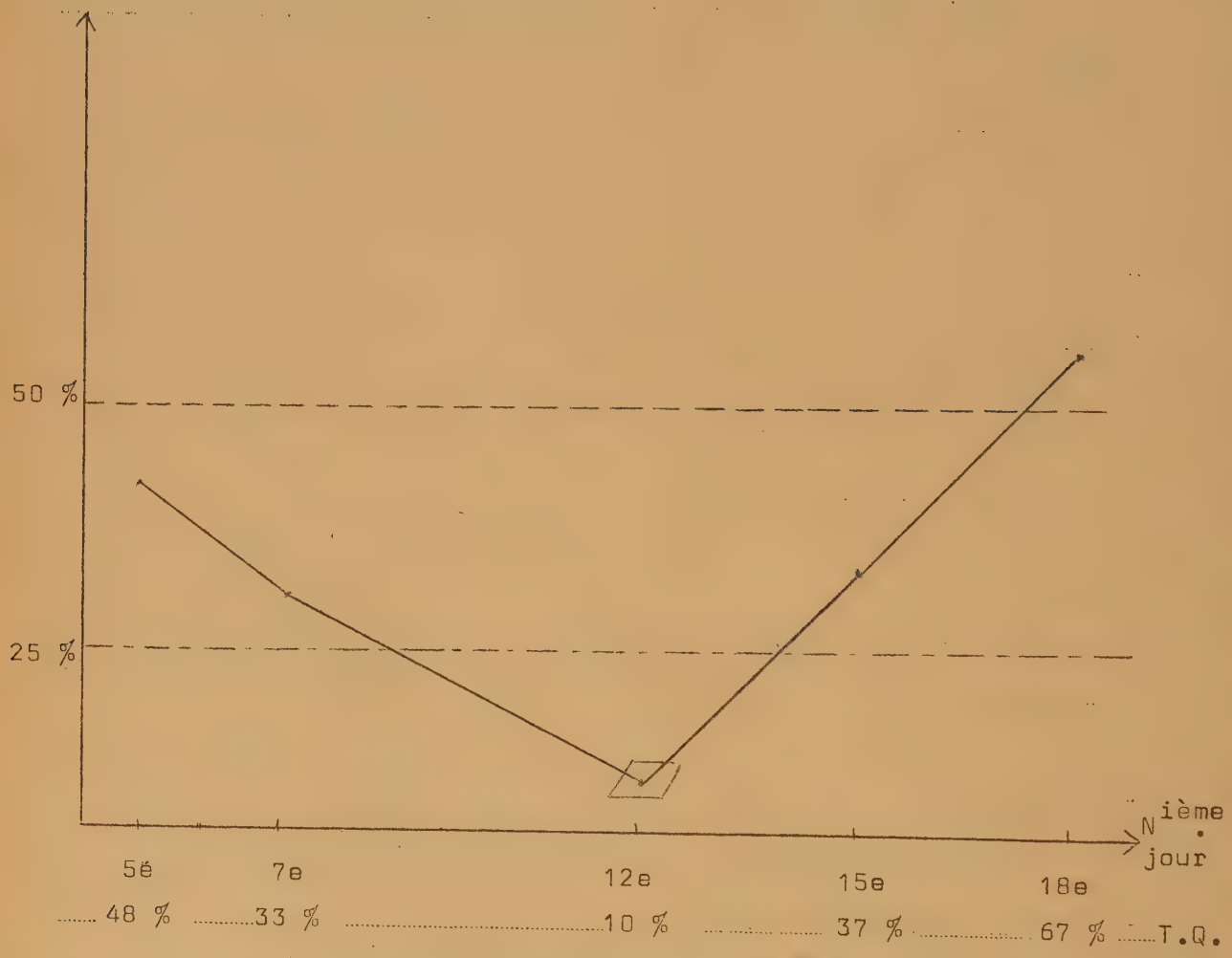
- EXAMENS COMPLEMENTAIRES

* Urée sanguine = 2 g/l, lors de l'incident.
* Par ailleurs, rien de particulier.

- CONDUITE THERAPEUTIQUE. EVOLUTION

- Evolution favorable spontanément.
- Poursuite des anticoagulants à doses moins importantes.
- UIV non faite.

TEMPS DE QUICK



▱ : Urée sanguine élevée.

BAR... Maurice

Homme de 83 ans.

- MOTIF D'HOSPITALISATION

Hospitalisé pour insuffisance cardiaque globale d'origine ischémique.

- ANTECEDENTS

Angine de poitrine.

- RX = V_I - PC ; ECG = { RS - BBGC - HVG / Infarctus antéro-septal ancien probable.

- ANTICOAGULANTS

* Héparine : 300 mg / 5 j.
160 mg / 2 j.

* Sintrom : 1/4 c. au long cours.

- ASSOCIATION MEDICAMENTEUSE

* Digitaline

* Edécrine

- INCIDENTS

Le 24-XII-1969, au 38ème jour, hémorragie digestive à type de MOELENA de moyenne abondance.

- COAGULATION

Temps de Quick :

- le 18-XII-1969 : T.P. = 21 % sous 1/4 c. de Sintrom.
- le 23-XII-1969 : T.P. = 16 % sous 1/4 c. tous les 2 jours.
- le 29-XII-1969 : T.P. = 33 % sans anticoagulant depuis 5 jours.

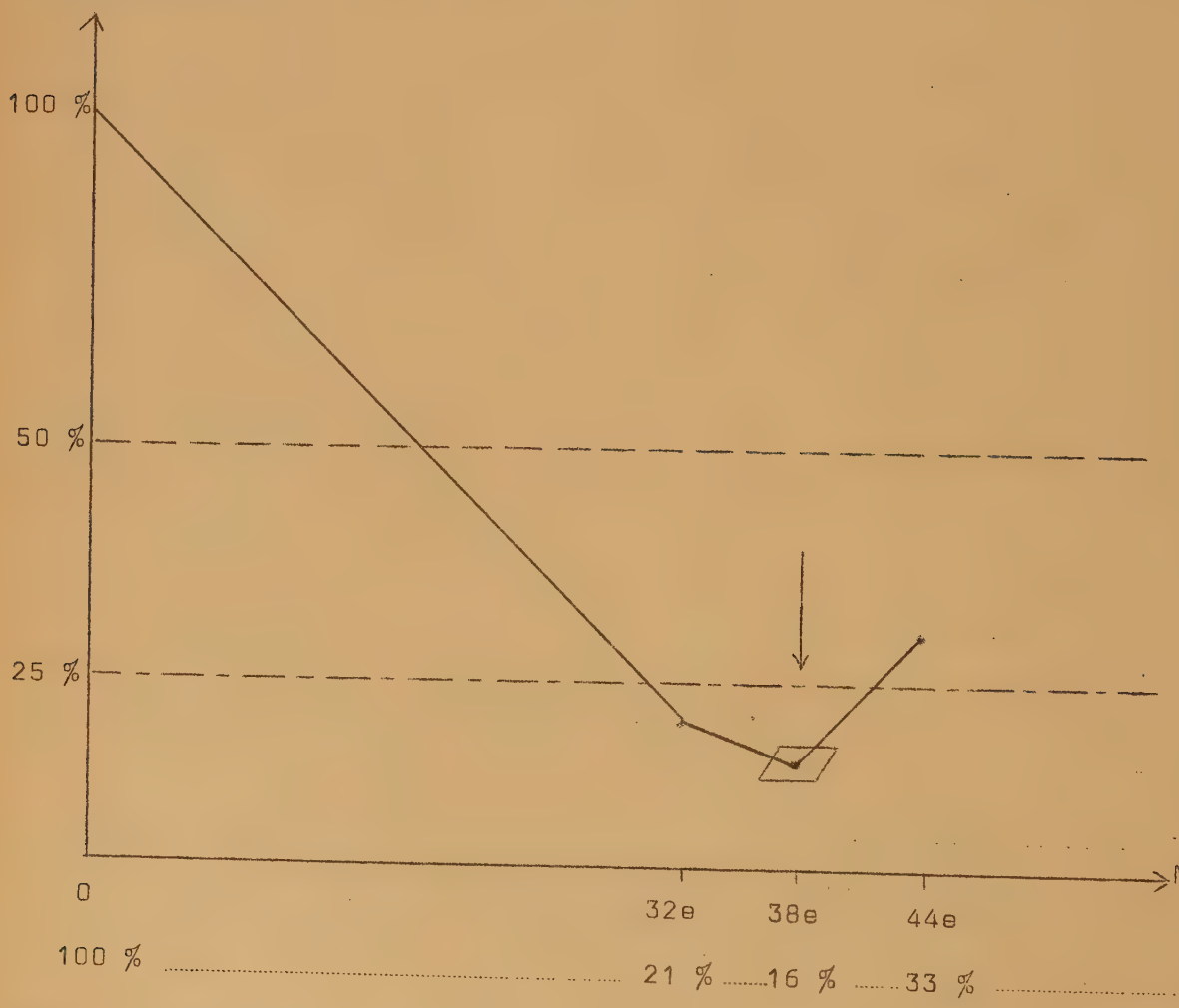
- EXAMENS COMPLEMENTAIRES

* Urée sanguine à 2,05 g/l le 24-XII-1969, en partie expliquée par un syndrome de déshydratation sous diurétiques, devant se normaliser ultérieurement.

- CONDUITE THERAPEUTIQUE. EVOLUTION

Evolution favorable sous transfusions sanguines : 1 l.
A noter l'absence de tout antécédent digestif. Aucune investigation radiologique pratiquée ultérieurement.

TEMPS DE QUICK



▱ : Urée sanguine élevée

CRE... Alice

Femme de 74 ans.

- MOTIF D'HOSPITALISATION

Hospitalisée le 9-VII-1969, pour insuffisance cardiaque globale.

- ANTECEDENTS

HTA.

- RX = V_1-V_2 - PC ; ECG : HAG + HVG

- ANTICOAGULANTS

* Héparine : 300 mg / 4 j.
* Sintrom : 1 c. / 16 j.

- ASSOCIATION MEDICAMENTEUSE

* Digitaline - Edécrine.
* Cortancyl : 2 c. / 12 j.
* Totapen : 1,5 g / 6 j.

- INCIDENTS

Le 24-VII-1969, au 16ème jour, HEMORRAGIES DIFFUSES : hématurie, hématome sous-cutané dorsal, moelenas, entraînant un collapsus.

- COAGULATION

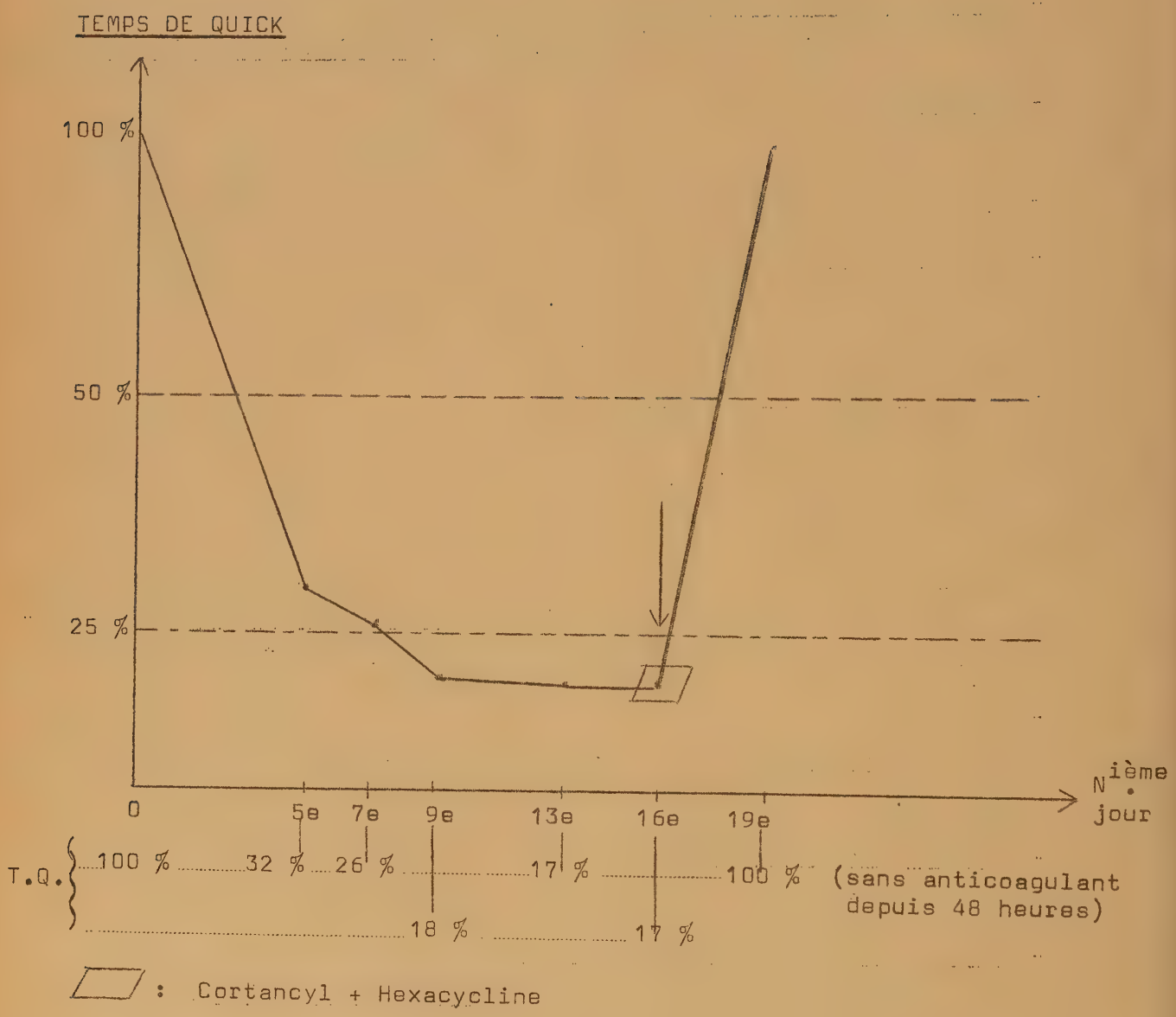
Temps de Quick : le 24-VII-1969 : T.Q. = 17 % sous ½ c. de Sintrom.

- EXAMENS COMPLEMENTAIRES

* Urée sanguine = 0,50 g/l.

- CONDUITE THERAPEUTIQUE. EVOLUTION

- Evolution favorable sous transfusions sanguines.
- Arrêt définitif des anticoagulants.
- Aucune investigation ultérieure.


TEMPS DE QUICK
100 %
50 %
25 %
0
5e
7e
9e
13e
16e
19e
N ième jour
T.Q.
100 %
32 %
26 %
17 %
100 %
(sans anticoagulant depuis 48 heures)
18 %
17 %
: Cortancyl + Hexacycline

PER... Raymonde

Femme de 71 ans.

- MOTIF D'HOSPITALISATION

Hospitalisée le 12-III-1970, pour insuffisance cardiaque globale.

- ANTECEDENTS

* HTA
* Maladie de l'oreillette
* Nécrose septale profonde ancienne.

- RX = V_1 ; ECG = AC / FA + HVG
Nécrose septale profonde.

- ANTICOAGULANTS

* Héparine : 100 mg / 1 j.
* Calciparine : 1 ml / 1 j., puis
1,2 ml / 1 j., puis
0,6 ml/ 3 j.
* Sintrom : 1/4 c. au long cours.

- ASSOCIATION MEDICAMENTEUSE

* Digitaline
* Edécrine
* Cardiaquine
* Colchicine

- INCIDENTS

Le 18-III-1970, au 7ème jour, HEMATOME du GRAND DROIT à DROITE.
Passage en chirurgie pour évacuation, drainage.

- COAGULATION

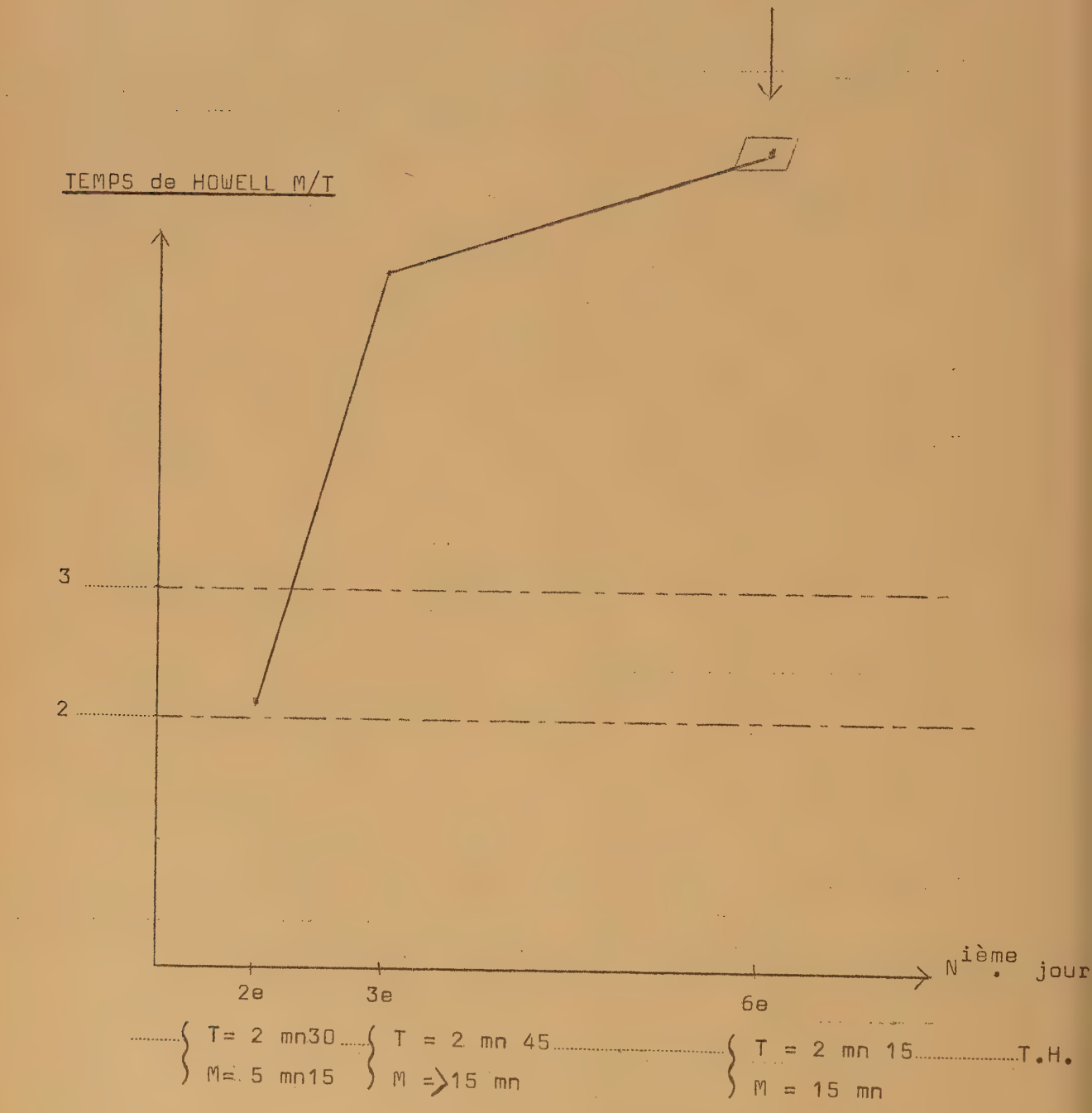
Temps de Howell : le 18-III-1970 { T = 2 mn 15
M = 15 mn

- EXAMENS COMPLEMENTAIRES

* Urée sanguine = 0,25 g/l.
* Bilan hépatique normal.

- CONDUITE THERAPEUTIQUE. EVOLUTION

Après évacuation chirurgicale de l'hématome, reprise de la Calciparine sans incident.



DUR... Thérèse

Femme de 76 ans.

- MOTIF D'HOSPITALISATION

Hospitalisée le 6-I-1970, pour angor rebelle.

- ANTECEDENTS

* HTA
* Bronchopathie chronique.

- RX = V_1 - ECG = RS + HVG + lésion sous-endocardique antérieure étendue.

- ANTICOAGULANTS

* Héparine : 200 mg / 4 j.
* Sintrom : alternance 1/2-1/4 c. / 66 j.

- ASSOCIATION MEDICAMENTEUSE

* Diurilix
* Aldactone

- INCIDENTS

Le 4-II-1970, au 28ème jour, METRORRAGIES, conduisant à la découverte d'un gros polype utérin.

- COAGULATION

Temps de Quick : - le 27-I-1970 : T.P. < 15 %
- le 30-I-1970 : T.P. = 21 %
- le jour de l'incident : pas de T.P.

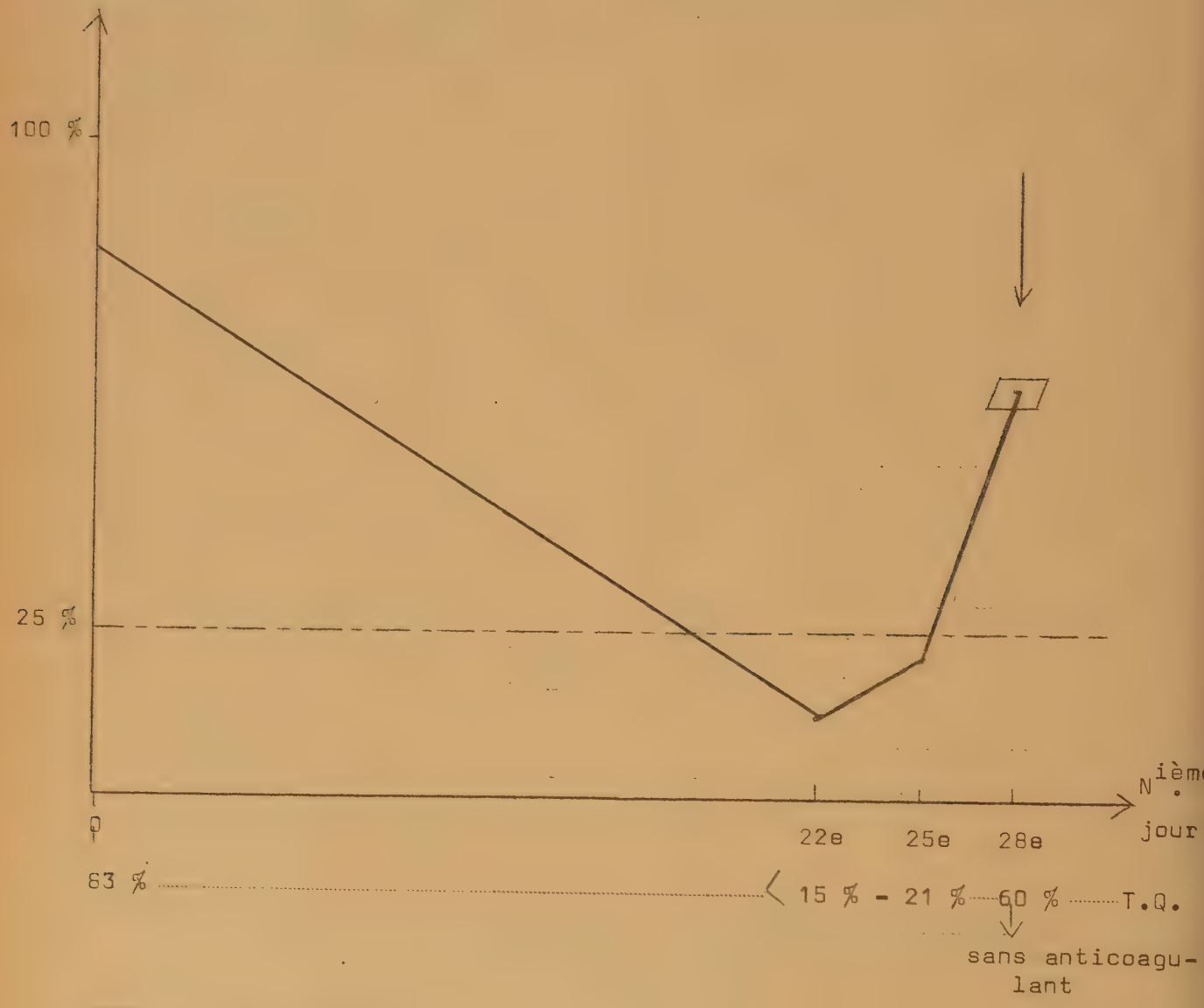
- EXAMENS COMPLEMENTAIRES

* Urée sanguine = 0,90 g/l, le 5-II-1970.
* Bilan hépatique : normal.

- CONDUITE THERAPEUTIQUE. EVOLUTION

Exérèse du polype utérin.

TEMPS DE QUICK



▱ : Polype utérin.

TEL... Paul

Homme de 71 ans.

- MOTIF D'HOSPITALISATION

Hospitalisé le 16-VI-1970, pour nécrose myocardique et embolie pulmonaire.

- ANTECEDENTS

* HTA
* AoMI
* Diabète
* Ulcus gastrique avec hématémèse à 49 ans.

- RX = V_1 ; ECG = dissociation iso-rythmique, nécrose postéro-inférieure.

- ANTICOAGULANTS

* Héparine : 300 mg / 8 j.
* Coumadine : 2 mg / 60 j.

- ASSOCIATION MEDICAMENTEUSE

* Digoxine
* Edécrine

- INCIDENTS

Le 7-VII-1970, au 22ème jour, HEMATURIE précédée d'une HEMORRAGIE SOUS-CONJONCTIVALE, le 4-VII-1970, au 19ème jour.

- COAGULATION

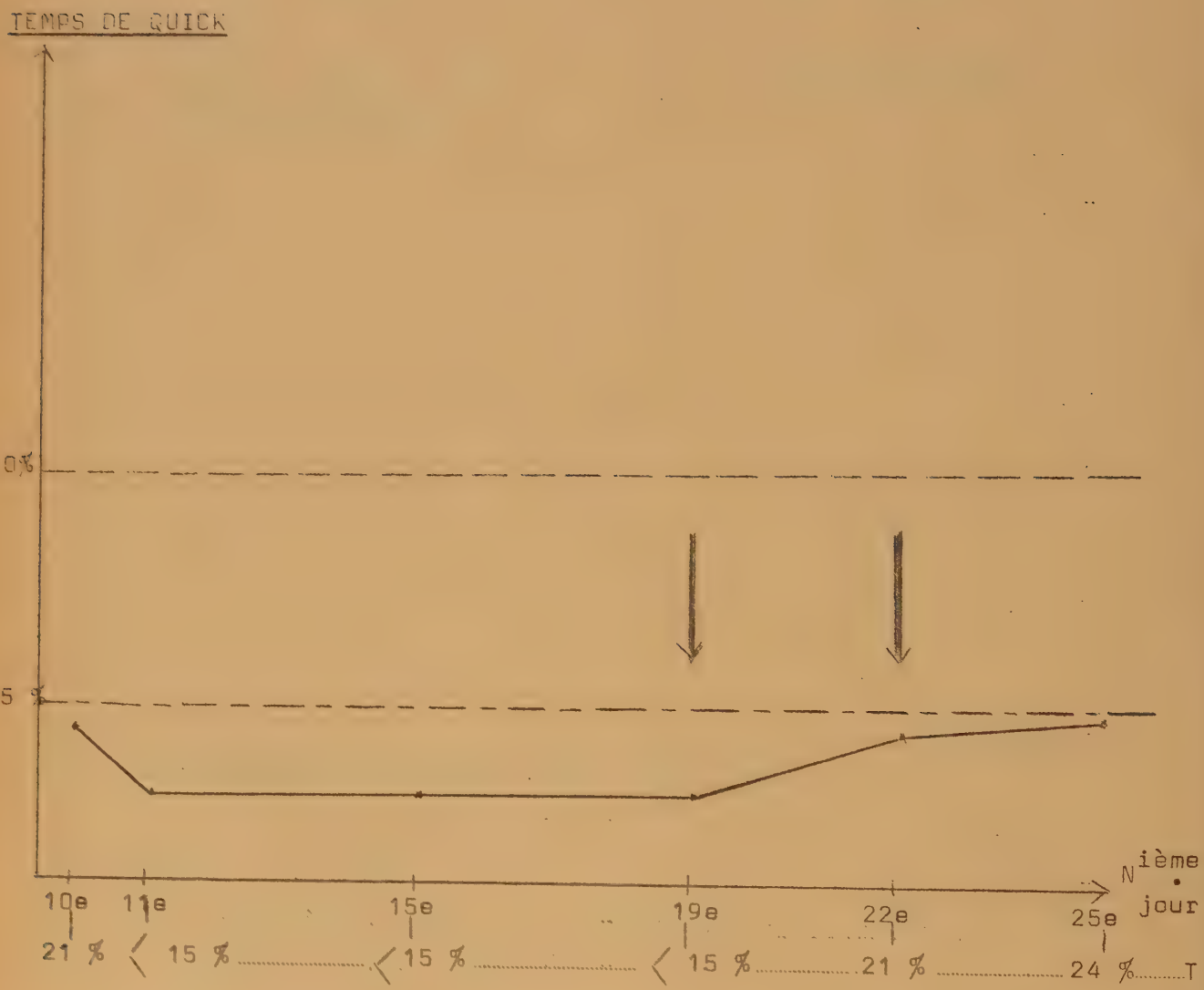
Temps de Quick : - le 3-VII-1970 : T.P. $<$ 15 %
- le 7-VII-1970 : T.P. = 21 %

- EXAMENS COMPLEMENTAIRES

* Bilan hépatique de type cirrhotique
* Uricémie = 106 mg / l.
* Infection urinaire à Gram (-).

- CONDUITE THERAPEUTIQUE. EVOLUTION

- Guérison avec la diminution des doses d'anticoagulants ;
- Reprise des anticoagulants avec arrêt temporaire.
- Pas d'UIV pratiquée.


TEMPS DE QUICK
50%
25 %
Nième jour
10e
11e
15e
19e
22e
25e
21 %
15 %
15 %
15 %
21 %
24 %
T.Q.

FLE... Louise

Femme de 80 ans.

- MOTIF D'HOSPITALISATION

Hospitalisée le 13-VI-1970, pour syndrome pré-infarctoïde.

- ANTECEDENTS

* Infarctus antéro-septal.
* HTA modérée.

- RX = V_o ; ECG : RS - hémibloc antérieur gauche
Infarctus antéro-septal ancien.

- ANTICOAGULANTS

* Héparine : 200 mg / 16 j.
* Coumadine : 4 mg / 10 j.

- ASSOCIATION MEDICAMENTEUSE

* Digitaline

- INCIDENTS

Le 18-VI-1970, au 6ème jour, HEMATOME du GRAND DROIT à droite.

- COAGULATION

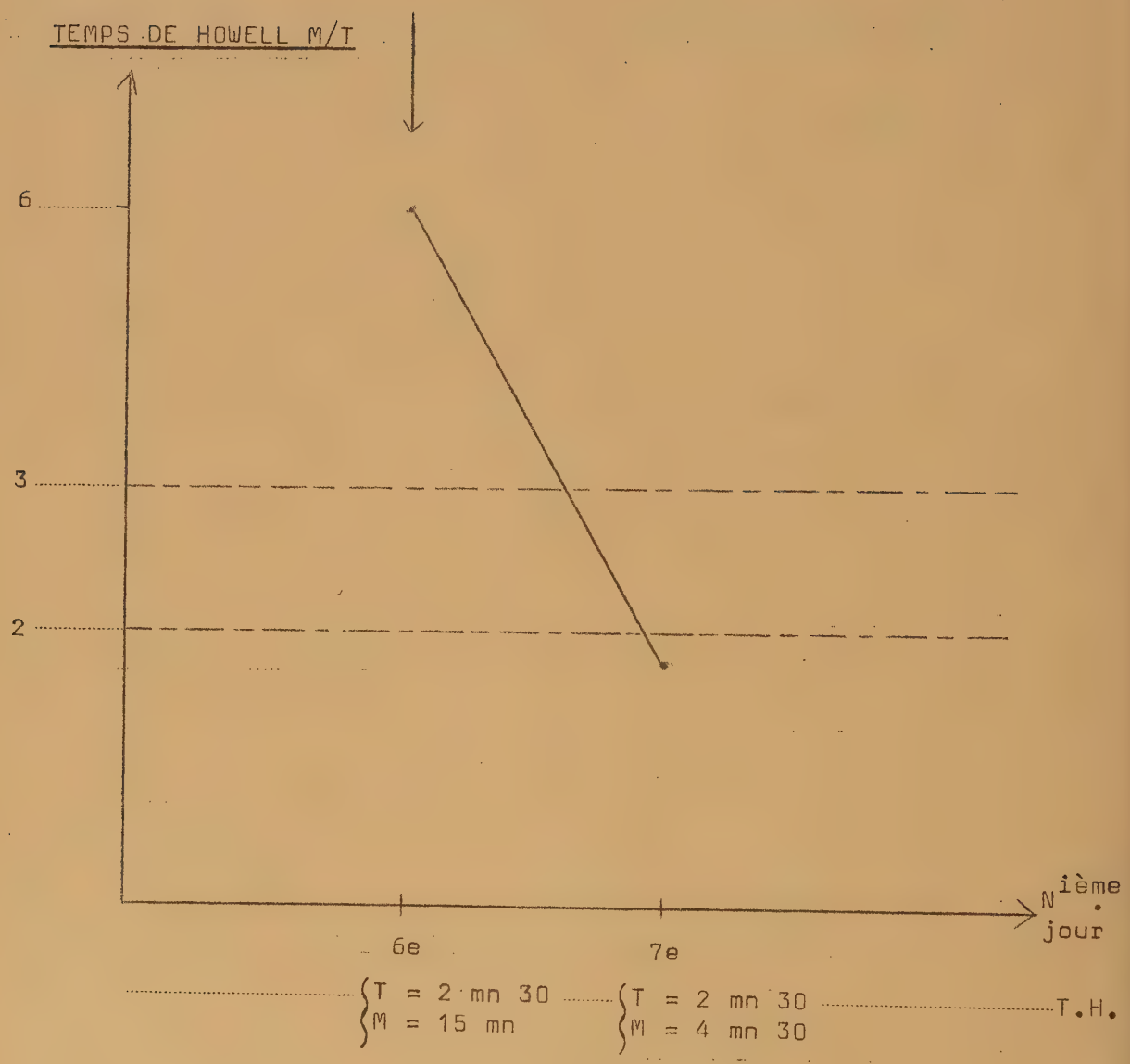
Temps de Howell : - le 18-VI-1970 { T = 2 mn 30
M = > 15 mn sous 150 mg d'Héparine / 24 heures.

- EXAMENS COMPLEMENTAIRES

* Bilan hépatique de type cirrhotique
* Urée sanguine = 0,65 g/l.

- CONDUITE THERAPEUTIQUE. EVOLUTION

Guérison spontanée.


TEMPS DE HOWELL M/T
6
3
2
N ième jour
6e
7e
T = 2 mn 30
M = 15 mn
T = 2 mn 30
M = 4 mn 30
T.H.

OBSERVATIONS DES MALADES
ÂGÉS DE MOINS DE 70 ANS
AYANT FAIT UN ACCIDENT HÉMORRAGIQUE
SOUS ANTICOAGULANTS

AUC... André

Homme de 58 ans (1 m.71 - 93 kg)

- MOTIF D'HOSPITALISATION

Hospitalisé le 4-VI-1970, pour angor rebelle.

- ANTECEDENTS

* Infarctus du myocarde postéro-basal.

* Hématémèse d'étiologie indéterminée, à 44 ans.

- RX = V_1 ; ECG : Infarctus postéro-basal ancien.

- ANTICOAGULANTS

* Héparine : 300 mg / 5 j., puis

* Calciparine : 1,4 ml / 8 j.
puis 0,8 ml / 2 j.

* Héparine : 300 mg / 3 j.

- ASSOCIATION MEDICAMENTEUSE

Aucune.

- INCIDENTS

* HEMOPTYSIE discrète au 11ème jour.

* MOELENA de moyenne abondance au 14ème jour.

- COAGULATION

* Au 11ème jour, sous Calciparine, à raison de 1,4 ml / j.

Temps de Howell : { T = 2 mn 30 / M = 10 mn 45 } .... HEMOPTYSIE

* Au 14ème jour, passage à 0,8 ml / j. ..... MOELENA

Pas de temps de Howell de fait.

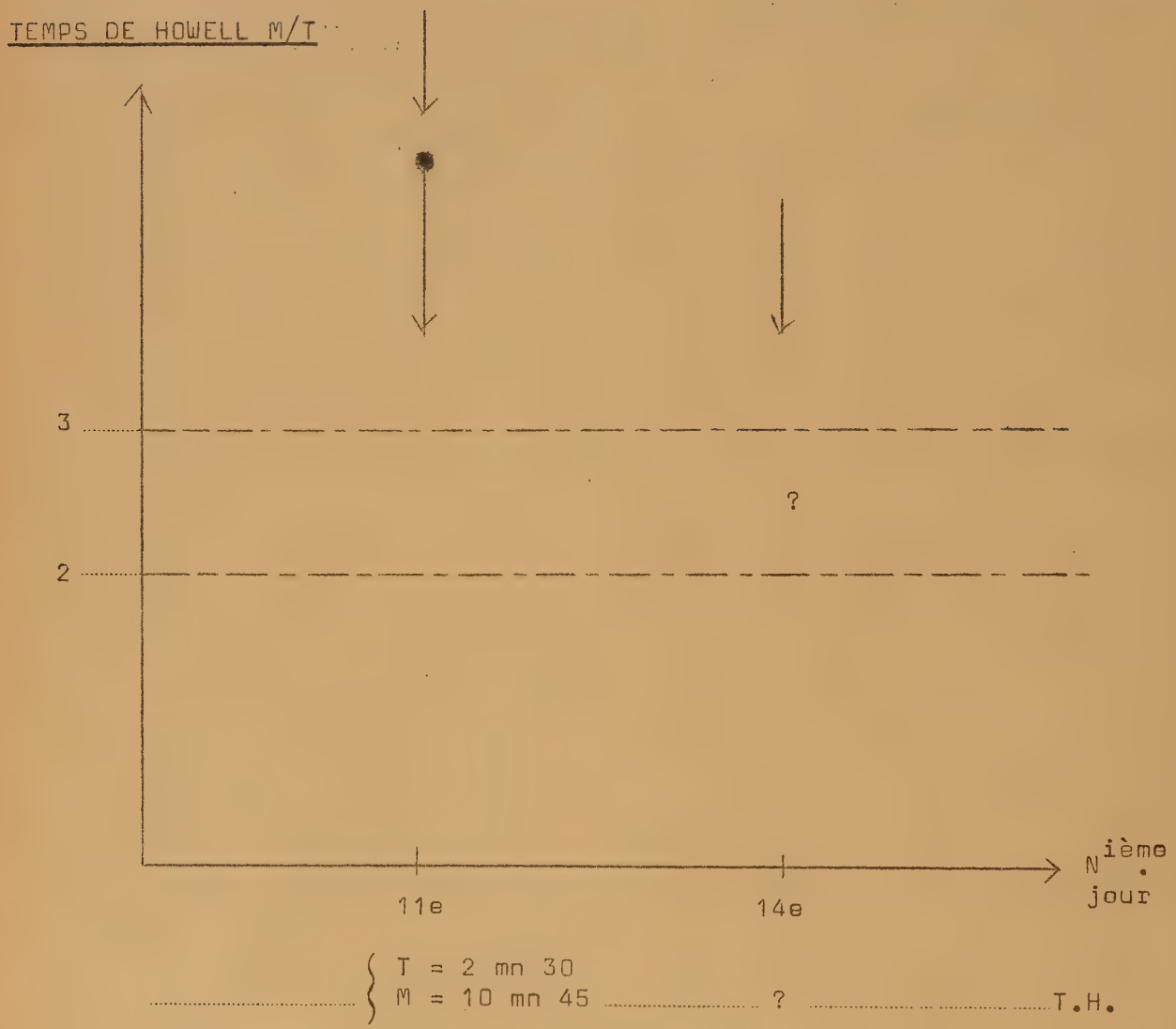
- EXAMENS COMPLEMENTAIRES

Normaux.

- CONDUITE THERAPEUTIQUE. EVOLUTION.

* Arrêt définitif des anticoagulants.

* Exploration digestive peu explicite : possibilité d'une hernie hiatale.


TEMPS DE HOWELL M/T
3
2
?
11e
14e
N ième jour
T = 2 mn 30
M = 10 mn 45
?
T.H.

BAR... Anne-Marie

Femme de 42 ans (1 m.62 - 57 kg)

- MOTIF D'HOSPITALISATION

Hospitalisée le 2-IX-1970, pour insuffisance cardiaque globale.

- ANTECEDENTS

Maladie mitrale et insuffisance aortique.

- RX = V_1 ; ECG = AC / FA + HVG.

- ANTICOAGULANTS

* Coumadine : 7 mg / 20 j.

- ASSOCIATION MEDICAMENTEUSE

Aucune.

- INCIDENTS

Au 12ème jour, le 13-IX-1970, Méno-METRORRAGIES, expliquées par un fibrome utérin jusqu'alors méconnu.

- COAGULATION

* Le 11-IX-1970 ..... T.H. { T = 2 mn 10 / M = 3 mn 45

T.Q. = 28 %

* Le 15-IX-1970 ..... T.H. { T = 2 mn 15 / M = 4 mn

T.Q. = 37 %

- EXAMENS COMPLEMENTAIRES

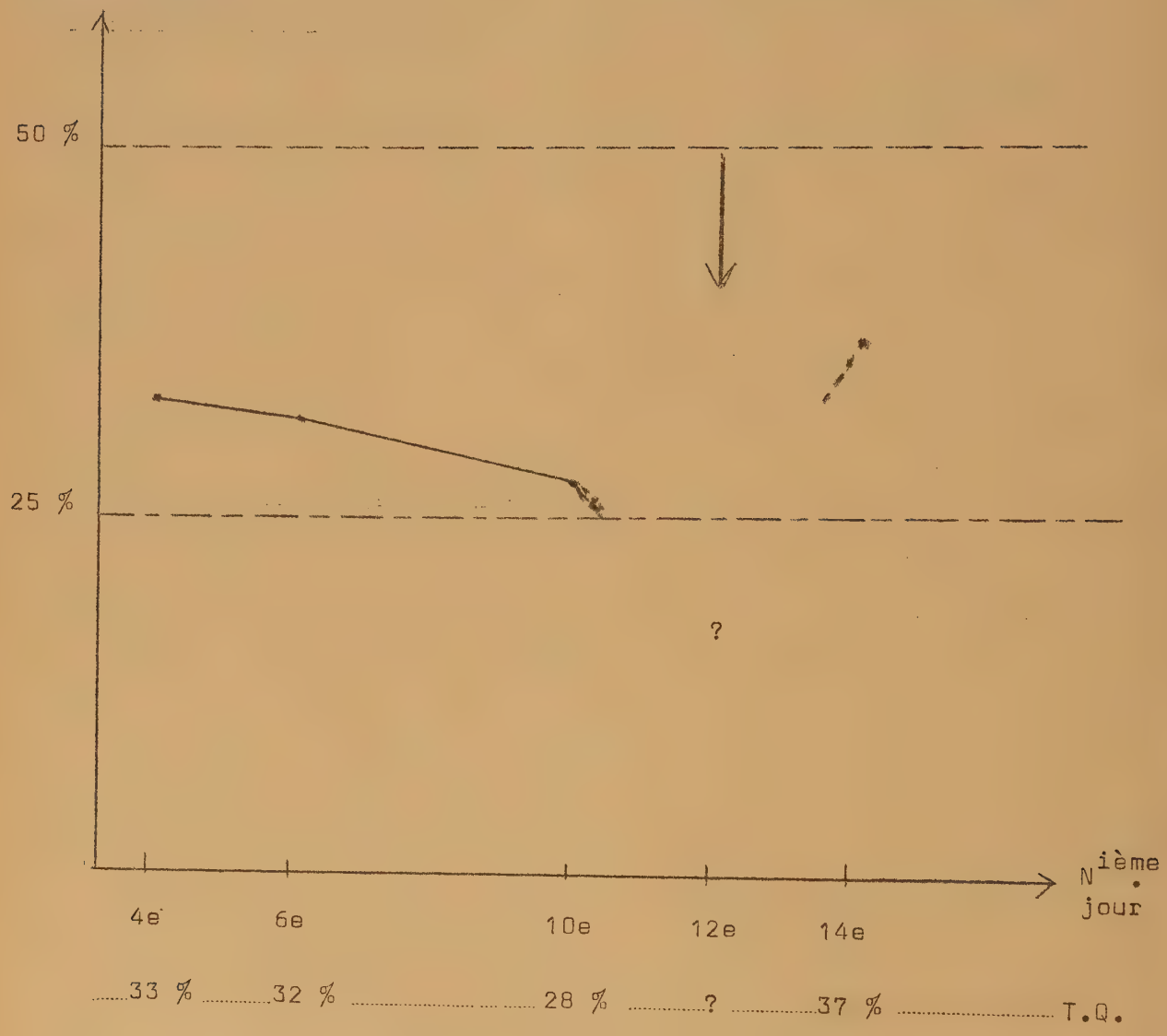
Normaux.

- CONDUITE THERAPEUTIQUE. EVOLUTION.

* Consultation de gynécologie : traitement des métrorragies (Progestérone + Dicynone). Pas d'exérèse du fibrome dans l'immédiat.

* Poursuite des anticoagulants à doses efficaces.

TEMPS DE QUICK



HAL... Armand

Homme de 55 ans (1 m.68 - 63 kg)

- MOTIF D'HOSPITALISATION

Hospitalisé le 13-VIII-1970, pour régulation d'une AC/FA.

- ANTECEDENTS

HTA.

- RX = V_3 - ECG = AC/FA + HVG

- ANTICOAGULANTS

* Calciparine : 0,6 ml / 11 j.

- ASSOCIATION MEDICAMENTEUSE

* Aldomet : 4 c. / j.

* Cardioquine : 4 c. /j.

- INCIDENTS

Au 8ème jour, le 20-VIII-1970, HEMATOME PARIETAL du GRÊLE avec MOELENA de petite abondance.

- COAGULATION

Temps de Howell ..... le 19-VIII-1970 { T = 2 mn 45 / M = 12 mn

le 21-VIII-1970 { T = 2 mn 15 / M = 4 mn 15

- EXAMENS COMPLEMENTAIRES

Normaux.

- CONDUITE THERAPEUTIQUE. EVOLUTION.

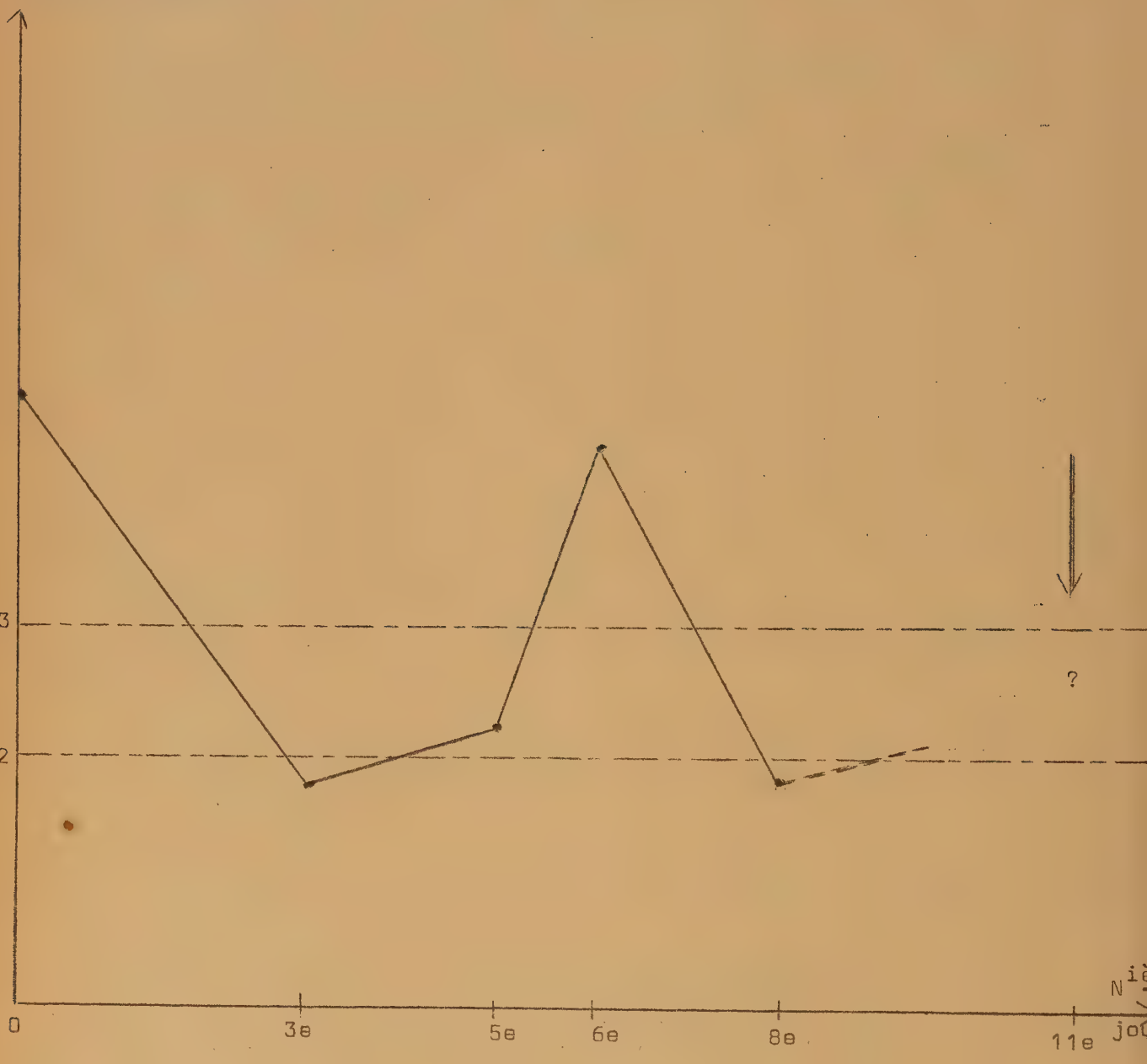
- Transfert en chirurgie.

- Guérison complète sous aspiration gastrique continue et rééquilibration hydro-électrolytique.

- Arrêt définitif des anticoagulants.

- Lavement baryté normal.

TEMPS DE HOWELL : M/T



{T=2 mn 15 / M=10 mn45} {T=2 mn 30 / M=4 mn 30} {T=2 mn30 / M=5 mn20} {T=2 mn45 / M=12 mn} {T=2 mn15 / M=4 mn15} ? T.

DOQ... BA.

Homme de 43 ans (1 m.56 - 39 kg)

- MOTIF D'HOSPITALISATION

Hospitalisé le 16-1-1970, pour insuffisance cardiaque globale.

- ANTECEDENTS

* Triple valvulopathie régurgitante (IM. IA. IT).
* Ulcus gastro-duodénal ancien traité médicalement.

- RX = V_3 - ECG = AC/FA.

- ANTICOAGULANTS

* Sintrom : 1/4 c. / 27 j.

- ASSOCIATION MEDICAMENTEUSE

* Duirilix
* Digitaline

- INCIDENTS

Le 25-1-1970, au 10ème jour, RECTORRAGIES.

- COAGULATION

Temps de Quick sous Sintrom : en alternance 3/4-1/2.

- le 25-1-1970 ..... T.P. = 20 %
- le 26-1-1970 ..... T.P. $<$ 15 %

- EXAMENS COMPLEMENTAIRES

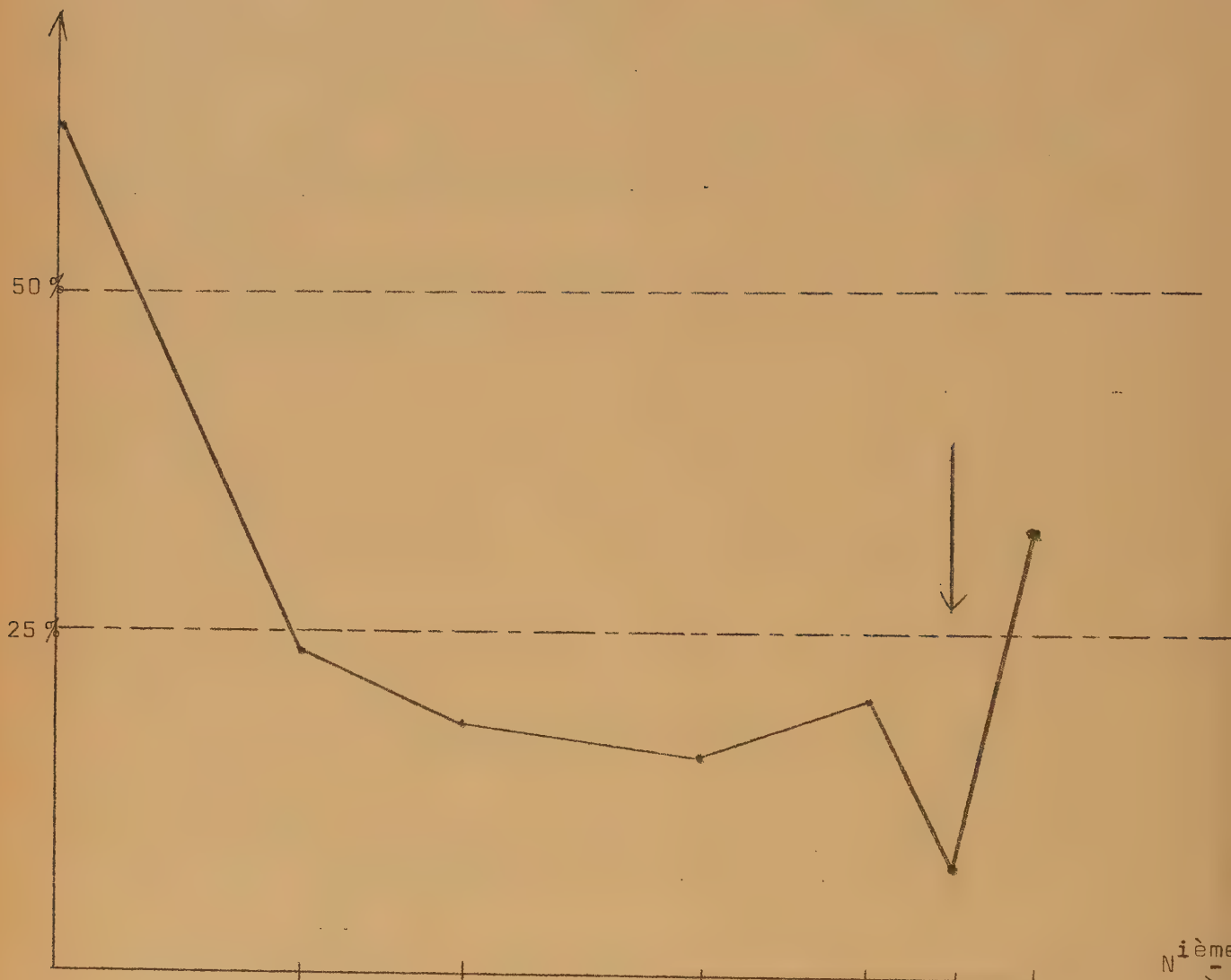
Normaux, sauf le cholestérol total à 1,10 g/l.

- CONDUITE THERAPEUTIQUE. EVOLUTION.

Devant l'absence de lésions au transit gastro-duodénal et la découverte d'une ulcération débutante rectale à la rectoscopie probablement d'origine thermométrique : suspension de la prise de température par voie rectale.

Poursuite du traitement anticoagulant à doses efficaces.

TEMPS DE QUICK



62 % ..... 24 % ..... 18 % ..... 16 % ..... 20 % ..... 15 % ..... 32 % ..... T.

PES... Hélène

Femme de 59 ans (1 m.63 - 58 kg).

- MOTIF D'HOSPITALISATION

Hospitalisée le 4-XI-1970 pour réduction d'une arythmie complète par fibrillation auriculaire.

- ANTECEDENTS

Maladie mitrale.

- RX = V_2 - ECG = AC/FA + HVG.

- ANTICOAGULANTS

* Pindione : 3/4 c. / 8 j.

- ASSOCIATION MEDICAMENTEUSE

Aucune.

- INCIDENTS

OTORRAGIE le 7-XI-1970 au 3ème jour.

- COAGULATION

Temps de Quick : ..... le 7-XI-1970 TQ = 25 %.

- EXAMENS COMPLEMENTAIRES

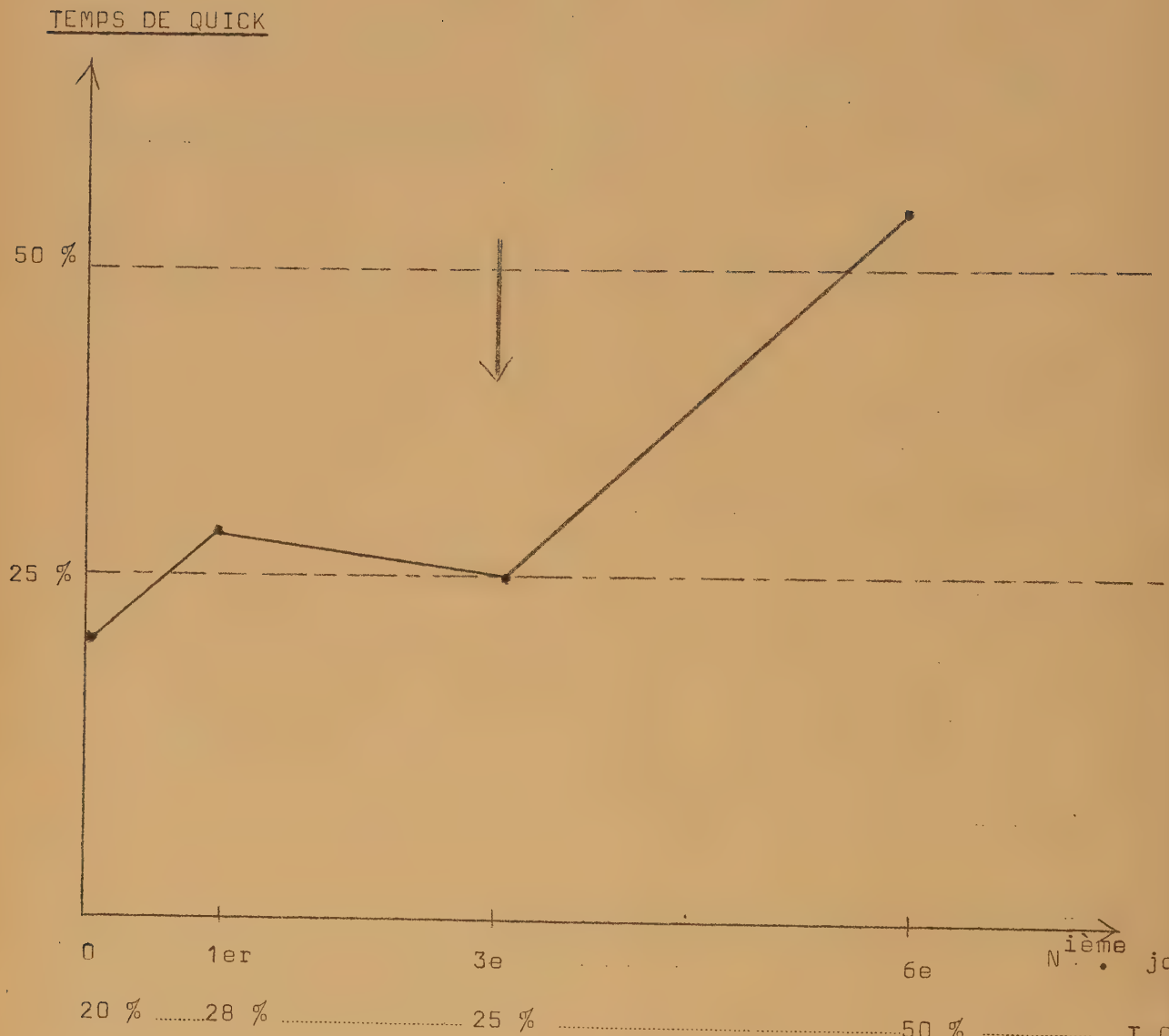
Normaux.

- CONDUITE THERAPEUTIQUE. EVOLUTION.

- Présence d'une petite ulcération au niveau du quart externe du conduit auditif externe sur sa face postérieure à l'examen ORL.

- Poursuite des anticoagulants à doses efficaces.

- Aucun antécédent auditif.


TEMPS DE QUICK
50 %
25 %
0
1er
3e
6e
N ième jou
20 %
28 %
25 %
50 %
T.Q.

T A B L E A U I (SUJETS ÂGÉS DE PLUS DE 70 ANS)

AGE	NOMBRE TOTAL	NOMBRE de FEMMES	NOMBRE d'HOMMES
70 à 79	159	82	77
70	13	7	6
71	17	6	11
72	20	10	10
73	29	14	15
74	21	14	7
75	14	6	8
76	9	6	3
77	17	10	7
78	5	3	2
79	14	8	6
80 à 89	37	21	16
80	8	5	3
81	7	3	4
82	3	2	1
83	7	2	5
84	5	3	2
85	2	2	0
86	1	1	0
87	0	0	0
88	0	0	0
89	4	3	1
90 à 99	4	4	0
90	1	1	0
91	1	1	0
92	0	0	0
93	1	1	0
94	1	1	0
95 ⋮ 99	0	0	0

T A B L E A U I' (SUJETS ÂGÉS DE MOINS DE 70 ANS)

AGE	NOMBRE TOTAL 200	NOMBRE de FEMMES 69	NOMBRE d'HOMMES 131
<30	2	0	2
19	1	0	1
22	1	0	1
30 à 39	17	7	10
31	2	0	2
32	2	1	1
33	2	0	2
34	3	2	1
37	3	2	1
38	2	2	0
39	3	0	3
40 à 49	45	13	32
40	4	2	2
41	1	0	1
42	7	1	6
43	4	0	4
44	3	2	1
45	3	1	2
46	9	1	8
47	10	3	7
48	4	3	1
50 à 59	62	15	47
50	5	0	5
51	6	1	5
52	2	1	1
53	8	4	4
54	3	1	2
55	7	1	6
56	5	2	3
57	10	1	9
58	10	2	8
59	6	2	4

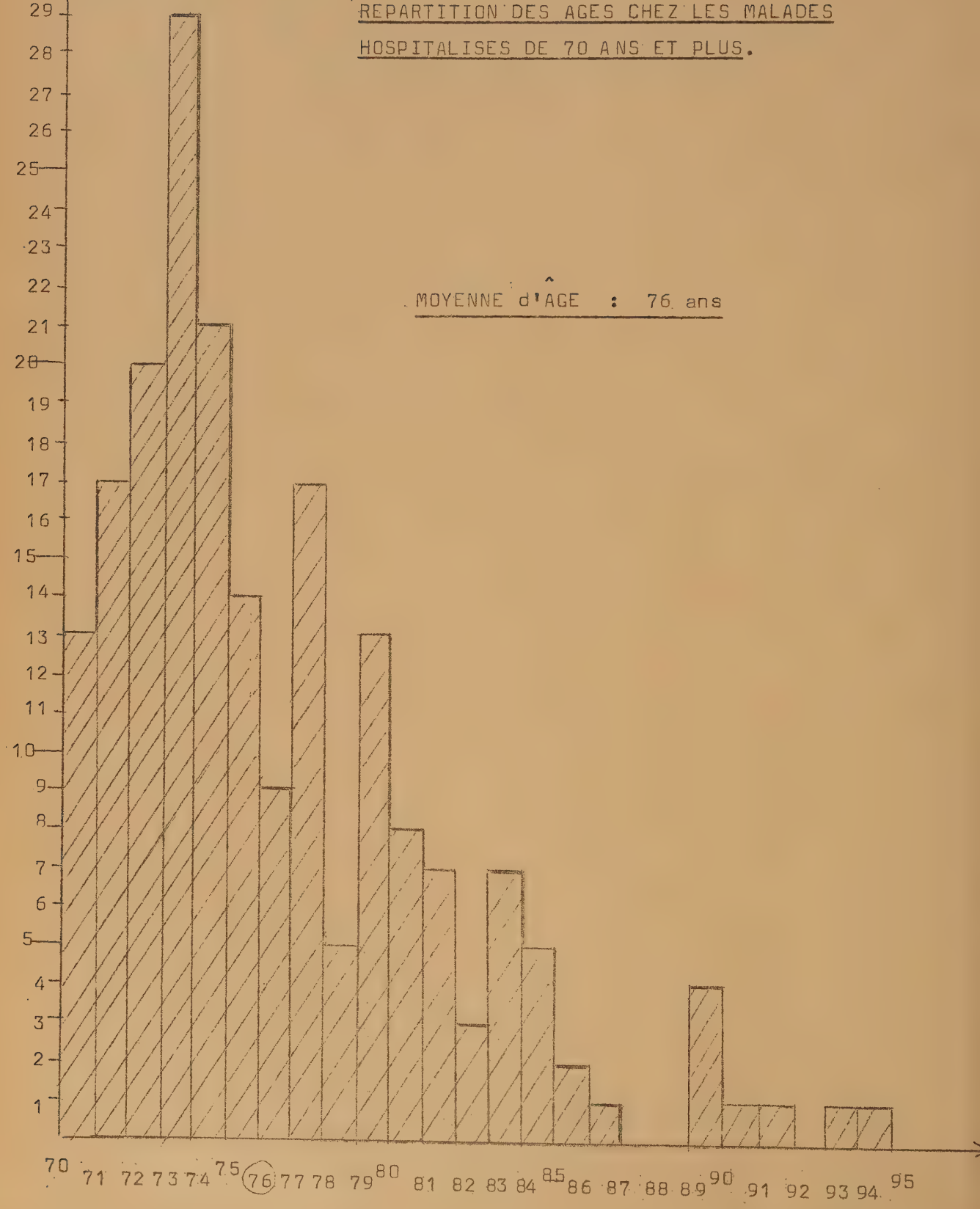
60 à 69	74	34	40
60	5	5	0
61	7	2	5
62	5	2	3
63	7	2	5
64	13	7	6
65	11	5	6
66	7	3	4
67	10	6	4
68	8	2	6
69	1	0	1

Fréquence/Age

T A B L E A U II

REPARTITION DES AGES CHEZ LES MALADES HOSPITALISES DE 70 ANS ET PLUS.

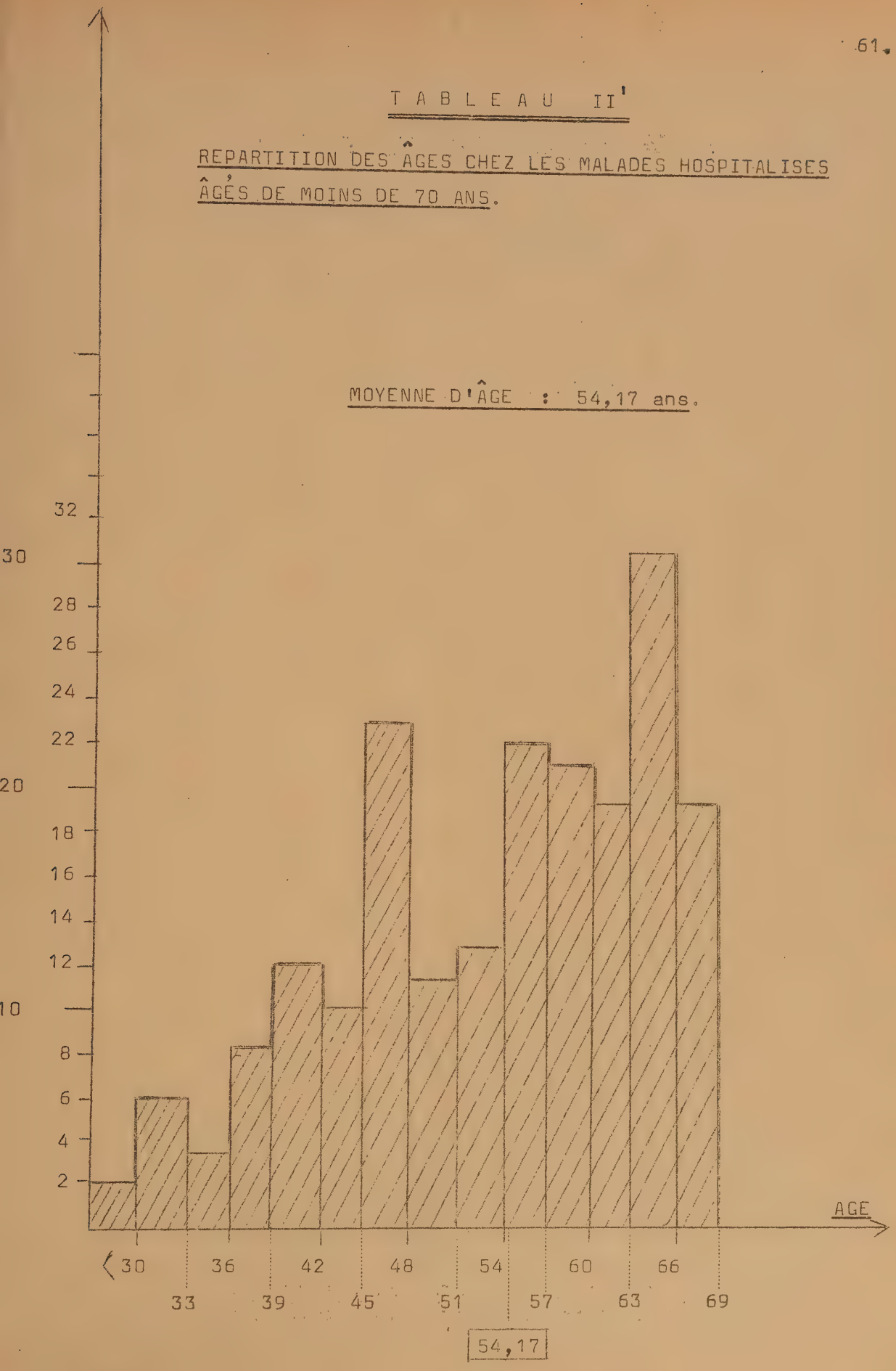
MOYENNE d'AGE : 76 ans



T A B L E A U II'

REPARTITION DES ÂGES CHEZ LES MALADES HOSPITALISES ÂGÉS DE MOINS DE 70 ANS.

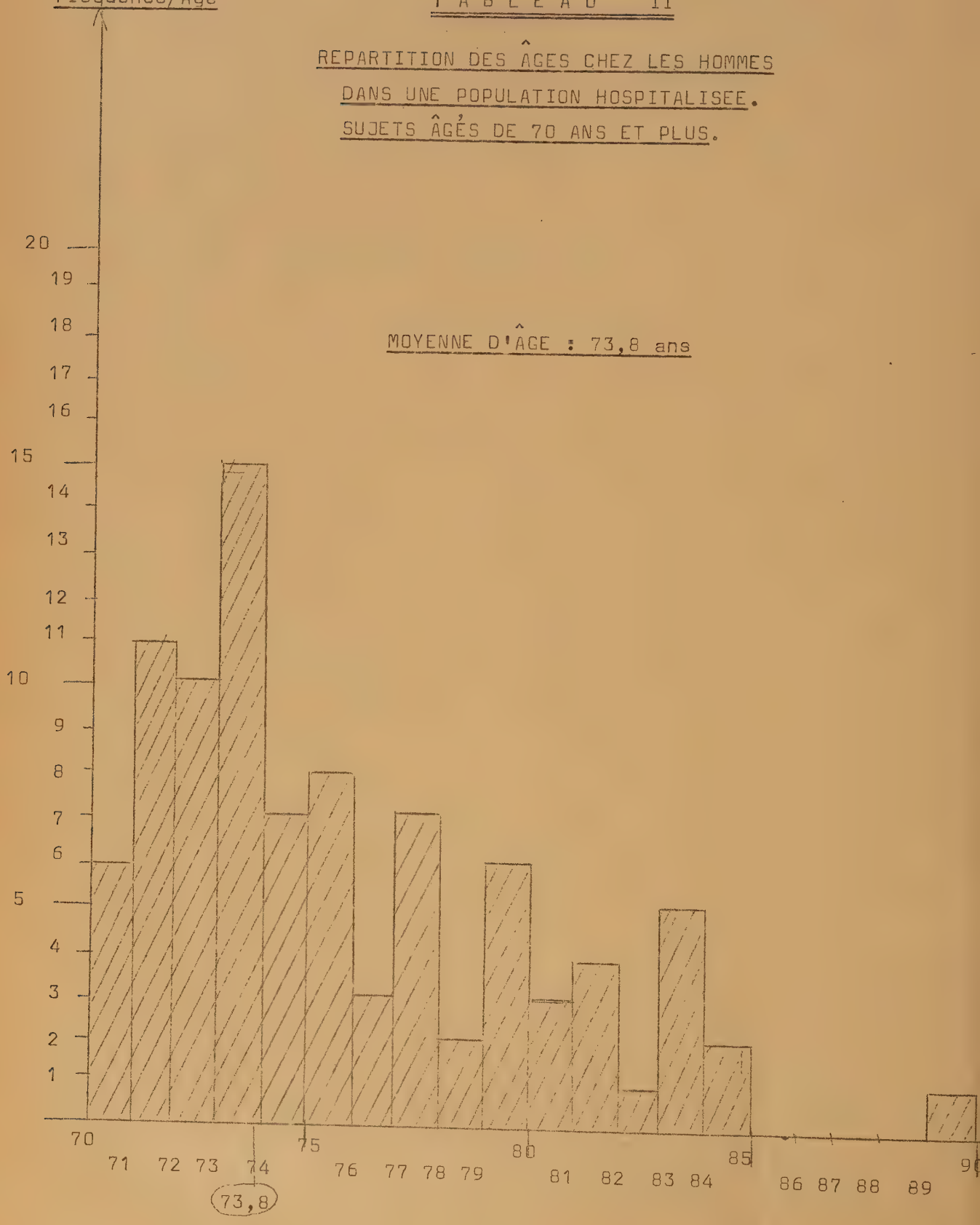
MOYENNE D'ÂGE : 54,17 ans.



T A B L E A U II

REPARTITION DES ÂGES CHEZ LES HOMMES DANS UNE POPULATION HOSPITALISEE. SUJETS ÂGÉS DE 70 ANS ET PLUS.

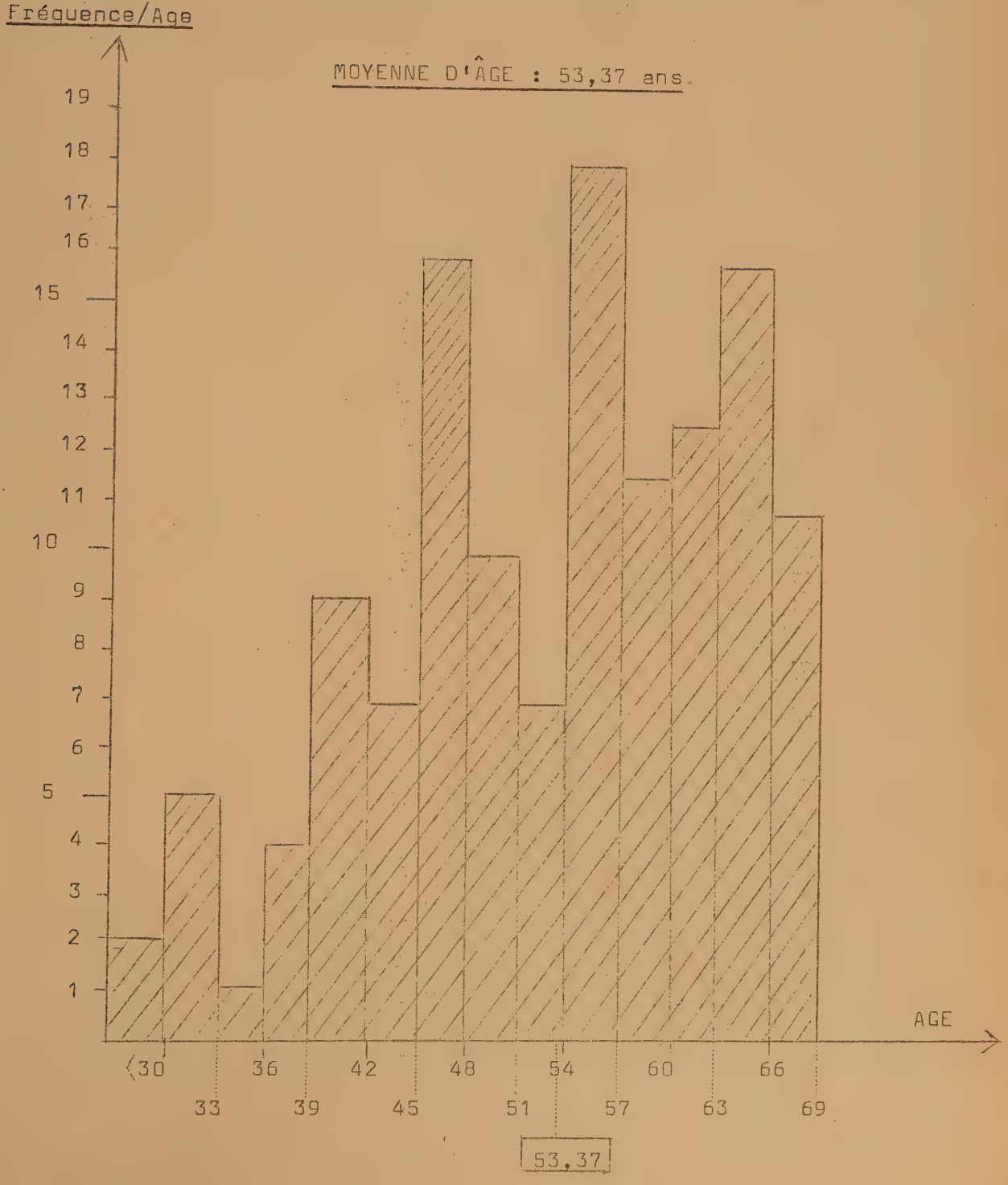
MOYENNE D'ÂGE : 73,8 ans



T A B L E A U II '

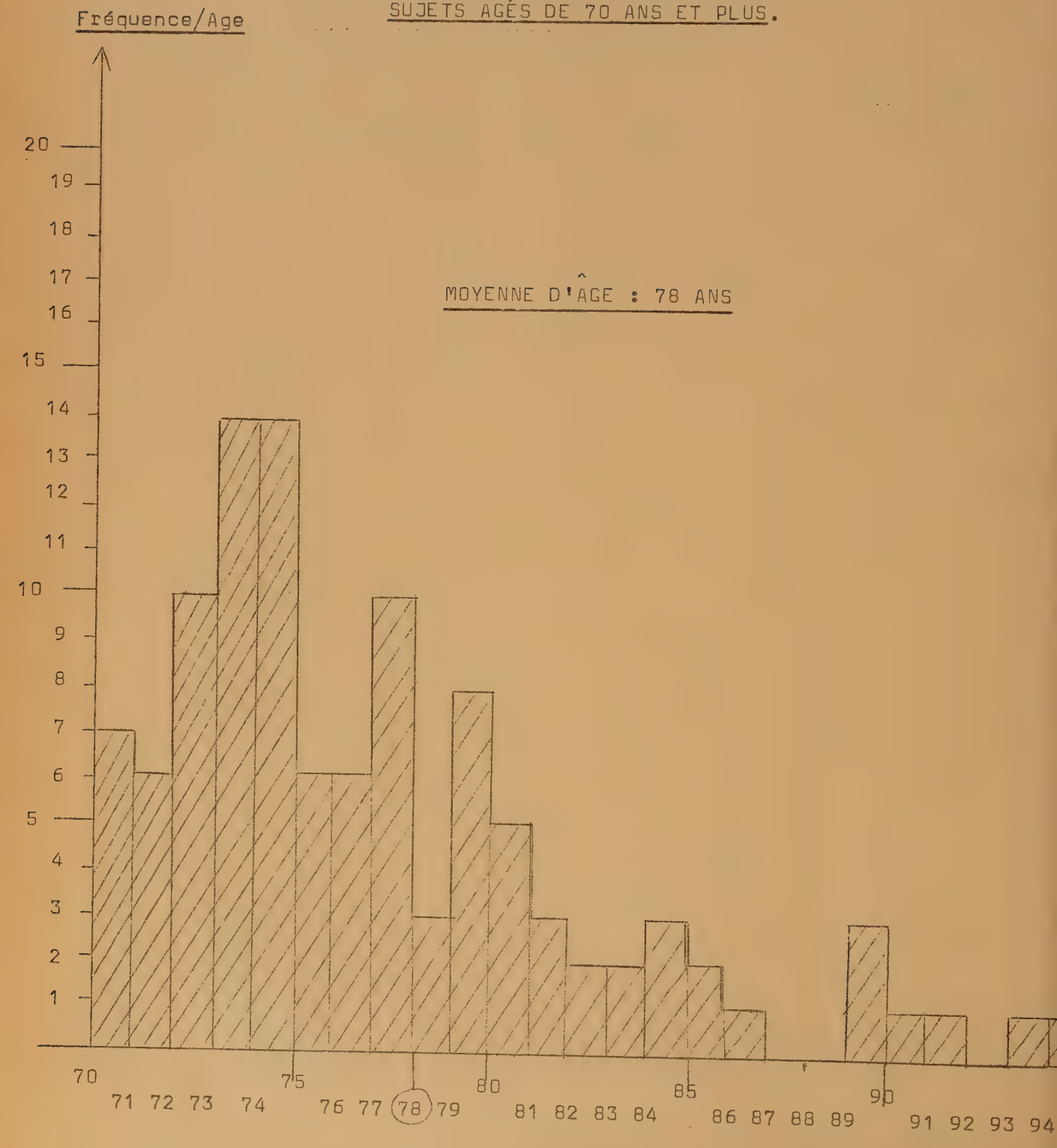
REPARTITION DES ÂGES CHEZ LES HOMMES DANS UNE POPULATION HOSPITALISEE. SUJETS ÂGÉS DE MOINS DE 70 ANS.

MOYENNE D'ÂGE : 53,37 ans.



T A B L E A U II

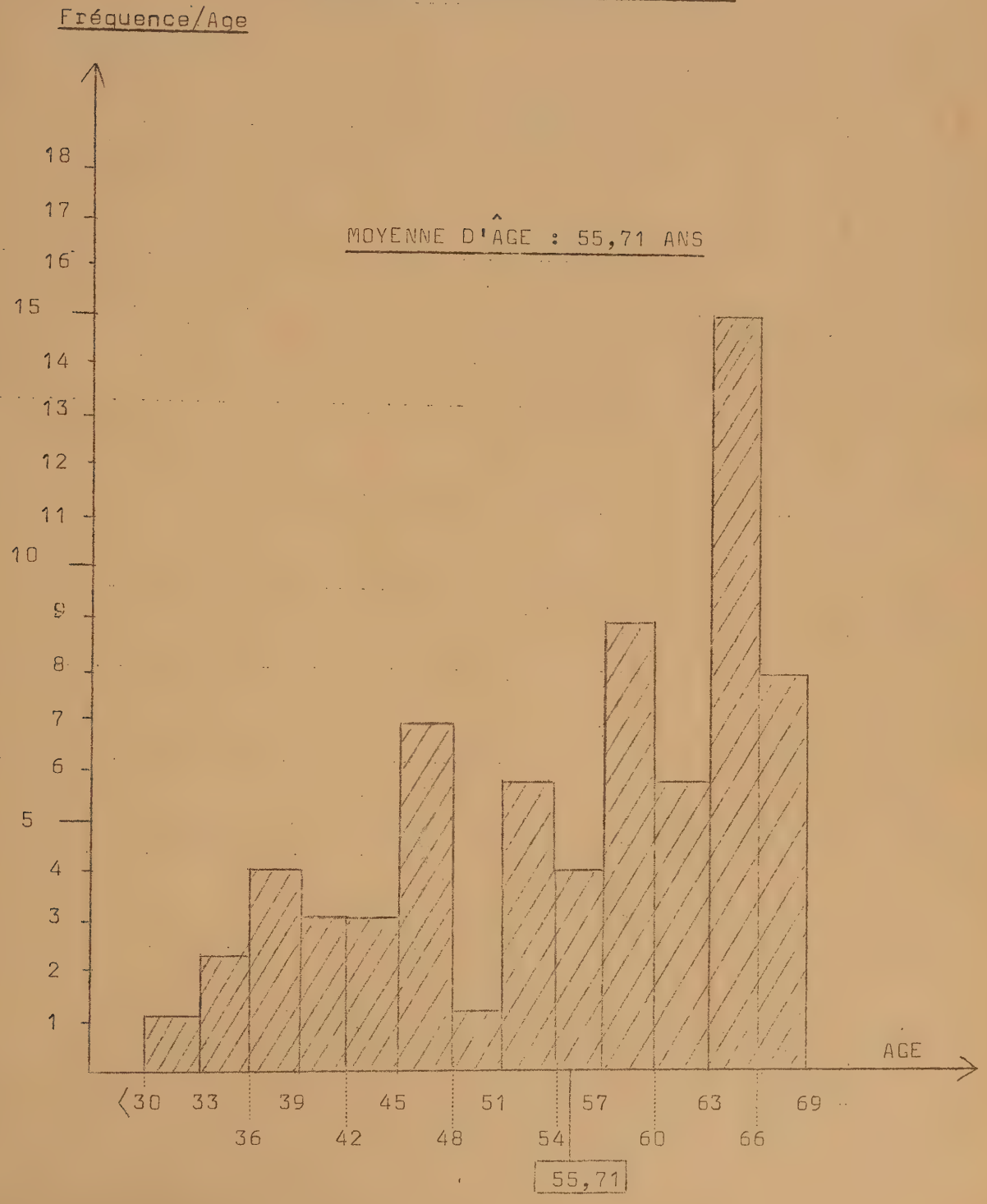
REPARTITION DES ÂGES CHEZ LES FEMMES DANS UNE POPULATION HOSPITALISEE. SUJETS ÂGÉS DE 70 ANS ET PLUS.



MOYENNE D'ÂGE : 78 ANS

T A B L E A U II'

REPARTITION DES ÂGES CHEZ LES FEMMES DANS UNE POPULATION HOSPITALISEE. SUJETS ÂGÉS DE MOINS DE 70 ANS.



T A B L E A U III

(SUJETS ÂGÉS DE PLUS DE 70 ANS)

ANTICOAGULANT	DOSE/jour	NOMBRE DE MALADES					Nb de J/M
		Total	AC seul	AC associé			
				+ Ca	+ AVKS	+ Ca + AVKS	
HEPARINE	250 mg	116	13	9	75	19	5
				+ Hé	+ AVKS	+ Hé + AVKS	
CALCIPARINE	175 mg	72	10	9	34	19	8,5
ANTIVITAMINE K de synthèse		168					
(Sintrom) ACENOCOUMAROL	2 mg	112					24
(Coumadine) WARFARINE	5 mg	29					23
(Pindione) PHENINDIONE	62,5 mg	18					15
(Tromexane) ETHYLDICOUMAROL	225 mg	9					17

N.B. : - Pindione : 1 c. = 50 mg
- Sintrom : 1 c. = 4 mg
- Tromexane : 1 c. = 300 mg
- Coumadine : comprimés à 10 et à 2 mg
- Calciparine : 1 ml = 250 mg

TABLEAU III

(SUJETS ÂGÉS DE MOINS DE 70 ANS)

ANTICOAGULANT	DOSE/Jour	NOMBRE DE MALADES					Nb de J/M
		Total	AC seul	AC associé			
				+ Ca	+ AVKS	+ Ca + AVKS	
HEPARINE	300 mg	84	3	1	68	12	6
				+ Hé	+ AVKS	+ Hé + AVKS	
CALCIPARINE	200 mg	28	1	1	14	12	9
ANTIVITAMINE K de synthèse		195					
(Sintrom) ACENOCOUMAROL	3,5 mg	112					22
(Coumadine) WARFARINE	6,5 mg	35					28
(Pindione) PHENINDIONE	75 mg	22					17,5
(Tromexane) ETHYLDICOUMAROL	300 mg	26					15

T A B L E A U III

(SUJETS ÂGÉS DE PLUS DE 70 ANS)

ANTICOAGULANT	NOMBRE TOTAL de MALADES	NOMBRE de FEMMES	NOMBRE d'HOMMES
HEPARINE	116	64	52
CALCIPARINE	72	43	29
PHENINDIONE PINDIONE	18	7	11
ACENOCOUMAROL SINTROM	112	61	51
WARFARINE COUMADINE	29	18	10
ETHYLDICOUMAROL TROMEXANE	9	3	6

T A B L E A U III

(SUJETS ÂGÉS DE MOINS DE 70 ANS)

ANTICOAGULANT	NOMBRE TOTAL de MALADES	NOMBRE de FEMMES	NOMBRE d'HOMMES
HEPARINE	84	52	32
CALCIPARINE	28	18	10
PHENINDIONE (PINDIONE)	22	13	9
ACENOCOUMAROL (SINTROM)	112	74	37
WARFARINE (COUMADINE)	35	18	15
ETHYLDICOUMAROL (TROMEXANE)	26	18	8

RÉSULTATS

La présentation des résultats dans les tableaux de à est faite de la façon suivante :

- sur la page de gauche, les résultats des sujets âgés de 70 ans,
- sur la page de droite, les résultats de la série comparative.

Les tableaux précisent successivement :

a)- les motifs du traitement anticoagulant (Tableau N° IV - IV') ;

b)- les accidents hémorragiques dus aux anticoagulants, avec les rubriques suivantes :

* leur nombre et l'âge des patients qui présentent ces hémorragies (Tableau N° V - V') ;
* le motif du traitement anticoagulant (Tableau N° VI - VI')
* les différents types d'accidents (Tableau N° VII - VII') ;
* l'étude de la coagulation au moment de l'accident, avec le rôle possible d'une médication réputée potentialisatrice (Tableau N° VIII - VIII') ;
* l'étude comparative de ces facteurs favorisants dans le groupe des patients indemnes de tout saignement (Tableau N° IX - IX') ;
* enfin l'évolution et le traitement de ces accidents hémorragiques (Tableaux N° X - X', XI).

TABLEAU IV

	MOTIFS DU TRAITEMENT ANTICOAGULANT (Sujets âgés de plus de 70 ans)	NOMBRE DE CA
1°)	INSUFFISANCES CORONARIENNES	115
	- ISOLEES	91
	- ASSOCIEES	24
	(- Valvulopathie	2
	(- Thrombose + Embolie vasculaire	3
	(- Troubles du rythme	18
	(- Insuffisance cardiaque d'origine hypertensive	1
2°)	VALVULOPATHIES	10
	- ISOLEES	3
	- ASSOCIEES	7
	(- Troubles du rythme	7
3°)	THROMBOSES et EMBOLIES VASCULAIRES	27
	- ISOLEES	12
	- ASSOCIEES	15
	(- Insuffisance coronarienne	6
	(- Valvulopathie	1
	(- Troubles du rythme	8
4°)	TROUBLES DU RYTHME	37
	- ISOLES	28
	- ASSOCIES	9
	(- Insuffisance coronarienne	4
	(- Thrombose + Embolie vasculaire	2
	(- Insuffisance cardiaque (HTA)	3
5°)	INSUFFISANCES CARDIAQUES	10
	- ISOLEES	7
	(- D'origine indéterminée	1
	(- Cardiomyopathie non obstructive	1
	(- Hypertension artérielle	4
	(- Ischémique (sans nécrose)	1
	(- Coeur pulmonaire chronique	1
	- ASSOCIEES (+ hypertension artérielle + insuf. coronar.)	3

TABLEAU IV'

	MOTIFS DU TRAITEMENT ANTICOAGULANT (Sujets âgés de moins de 70 ans)	NOMBRE DE CAS
1°)	INSUFFISANCES CORONARIENNES	90
	- ISOLEES	82
	- ASSOCIEES	8
	(- Valvulopathie	2
	(- Thrombose + Embolie vasculaire	4
	(- Troubles du rythme	2
2°)	VALVULOPATHIES	64
	- ISOLEES	7
	- ASSOCIEES	57
	(- Insuffisance coronarienne	2
	(- Troubles du rythme	55
3°)	THROMBOSES ET EMBOLIES VASCULAIRES	19
	- ISOLEES	14
	- ASSOCIEES	5
	(- Insuffisance coronarienne	1
	(- Valvulopathie	3
	(- Troubles du rythme	1
4°)	TROUBLES DU RYTHME	14
	- ISOLES	12
	- ASSOCIES	2
	(- Thrombose et embolie vasculaire	2
5°)	INSUFFISANCES CARDIAQUES	13
	- ISOLEES	7
	(- D'origine indéterminée	1
	(- Cardiomyopathie non obstructive	4
	(- Hypertension artérielle	1
	(- Ischémique sans nécrose	1
	- ASSOCIEES	6
	(- Thrombose et Embolie vasculaire	1
	(- Troubles du rythme	5

T A B L E A U IV

MOTIFS DU TRAITEMENT ANTICOAGULANT (détail)

(Sujets âgés de plus de 70 ans)

1°)- INSUFFISANCES CORONARIENNES ISOLEES 91

- Infarctus récents 52
- Syndromes prémonitoires 26
- Angines de poitrine communes 9
- Infarctus anciens avec manifestations d'insuffisance cardiaque 4

2°)- THROMBOSES ET EMBOLIES VASCULAIRES 27

- Phlébites et embolies pulmonaires 23
- Artérites 2
- Embolies artérielles 2

T A B L E A U IV

MOTIFS DE TRAITEMENT ANTICOAGULANT (détail)

(Sujets âgés de moins de 70 ans)

1°)- INSUFFISANCES CORONARIENNES ISOLEES 82

- Infarctus récent 40
- Syndrome prémonitoire 12
- Angine de poitrine commune 8
- Infarctus ancien avec manifestations d'insuffisance cardiaque 22

2°)- THROMBOSES ET EMBOLIES VASCULAIRES 19

- Phlébite et embolie pulmonaire 9
- Artérite 8
- Embolie artérielle 2

TABLEAU V

ACCIDENTS SOUS ANTICOAGULANTS

(Etude sur 200 dossiers)

I - (Sujets âgés de plus de 70 ans)

1- Nombre de cas :

- Total : 13
- Nombre de femmes : 9
- Nombre d'hommes : 4

2- Age moyen de ces 13 cas :

- Général ..... : 77 ans
- Des femmes ..... : 79 ans
- Des hommes ..... : 76 ans.

II - (Sujets âgés de moins de 70 ans)

1- Nombre de cas :

- Total : 4
- Nombre de femmes : 2
- Nombre d'hommes : 3

2- Age moyen ..... : 51 ans

T A B L E A U VI

ACCIDENTS SOUS ANTICOAGULANTS

(Sujets âgés de plus de 70 ans)

MOTIFS du TRAITEMENT ANTICOAGULANT	NOMBRE DE CAS sur les 13 Accidents	NOMBRE DE CAS comparatif sur le total des 200 dossiers
1°)- INSUFFISANCES CORONARIENNES	5	115
- Infarctus récent	2	
- Infarctus ancien	1	
- Syndrome prémonitoire	1	
- Angine de poitrine commune	1	
2°)- INSUFFISANCES CARDIAQUES D'ORIGINE HYPERTENSIVE	3	4
3°)- THROMBOSES ET EMBOLIES VASCULAIRES	3	27
- Phlébites	2	
- Embolie pulmonaire	1	
4°)- TROUBLES DU RYTHME	2	37
- Arythmie complète par fibrillation auriculaire	1	
- Maladie de l'oreillette	1	

T A B L E A U VI

ACCIDENTS SOUS ANTICOAGULANTS

Etude sur 200 dossiers - 5 cas

(Sujets âgés de moins de 70 ans)

MOTIFS DU TRAITEMENT ANTICOAGULANT	NOMBRE DE CAS sur les ACCIDENTS
1°)- INSUFFISANCE CORONARIENNE	1
- Angine de poitrine commune	1
2°)- VALVULOPATHIES	3
3°)- TROUBLES DU RYTHME	1
- Arythmie complète par fibrillation auriculaire	1

T A B L E A U VII

ACCIDENTS SOUS ANTICOAGULANTS

Types d'accidents sur 13 cas

(Sujets âgés de plus de 70 ans)

1°- Hémorragies digestives :	2
Rectorragies :	2
2°- Hématuries :	3
3°- Hématome rétro-péritonéal :	1
4°- Hémoptysie :	1
5°- Hématome du sein :	1
6°- Hématomes musculaires :	3
7°- Hémorragie génitale :	1
8°- Hémorragie profuse :	1
(hématurie + moelena + hématomes superficiels)	

T A B L E A U VII

ACCIDENTS SOUS ANTICOAGULANTS

(Sujets âgés de moins de 70 ans)

TYPES D'ACCIDENTS HEMORRAGIQUES SOUS ANTICOAGULANTS	NOMBRE DE CAS
1°)- HEMORRAGIES DIGESTIVES	3
- Meloenas	2
- Hématome pariétal du grêle avec meloena	1
2°)- HEMOPTYSIE	1
3°)- HEMORRAGIE GENITALE	1
4°)- HEMORRAGIE ORL : OTORRAGIE	1

A noter qu'un même patient a fait une hémoptysie + un meloena.

T A B L E A U VIII

ACCIDENTS SOUS ANTICOAGULANTS

ETUDE DE LA COAGULABILITE AU MOMENT DE L'ACCIDENT

(Sujets âgés de plus de 70 ans)

TYPE DE COAGULABILITE	N° DES OBSERVATIONS
1°- Hypocoagulabilité excessive due à un surdosage isolé en anticoagulants	3, 5
2°- Hypocoagulabilité excessive avec facteurs surajoutés :	
a)- Antibiotiques : Totapen	6, 9
Solnicol	2
b)- Cortancyl	9
c)- Cardioquine	10
d)- Urée sanguine élevée # 2 g/l	7, 8
e)- Cirrhose	12, 13
f)- Syndrome grippal	6
3°- Hypocoagulabilité excessive très probable :	1, 4, 11

T A B L E A U VIII

ACCIDENTS SOUS ANTICOAGULANTS

ETUDE DE LA COAGULABILITE AU MOMENT DE L'ACCIDENT

(Sujets âgés de moins de 70 ans)

TYPE DE COAGULABILITE	NOMBRE DE CAS
1°)- HYPOCOAGULABILITE EXCESSIVE due à un surdosage isolé en anticoagulants	2
2°)- HYPOCOAGULABILITE EXCESSIVE avec facteurs médicamenteux surajoutés	1
- Cardioquine	1
3°)- HYPOCOAGULABILITE EFFICACE (T.Q. aux alentours de 30 %)	2
- OBS. 5 : présence d'une ulcération auditive. - OBS. 2 : découverte d'un polype utérin.	

TABLEAU IX

FACTEURS FAVORISANT LES HEMORRAGIES INTERESSANT 80 PATIENTS INDEMNES DE TOUT SAIGNEMENT RECENT

(Sujets âgés de plus de 70 ans)

I)- AFFECTIONS CONNUES :

- soit susceptibles de saigner ou ayant saigné sous ou sans anticoagulants,
- soit pouvant largement favoriser une hypocoagulabilité dangere

	TYPES D'AFFECTIONS	NOMBRE DE CAS
1°)	ULCUS GASTRO-DUODENAL	9
2°)	HERNIE HIATALE	4
3°)	CIRRHOSE ETHYLIQUE CERTAINE	2
4°)	HEMIPLEGIE	5
5°)	INSUFFISANCE RENALE ORGANIQUE ou FONCTIONNELLE PRONONCEE	5
6°)	ANEMIE INEXPLIQUEE	1
7°)	A PART Frottement péricardique accompagnant un infarctus du myocarde sans arrêt des anticoagulants.	4

II)- MEDICATIONS REPUTEES POTENTIALISATRICES DES ANTICOAGULANTS.

	MEDICATIONS	NOMBRE DE CAS
1°)	ANTIBIOTIQUES	30
	* Totapen	16
	* Tifomycine	6
	* Tétracycline	8
2°)	CORTICOIDES	11
3°)	PHENYLBUTAZONE	1
4°)	DERIVES DE LA QUINIDINE	14
5°)	AMPLIVIX	2
6°)	GLIFANAN	14
7°)	DESINFECTANTS URINAIRES (Nibiol - Furadoïne - Négram)	5

N.B.: L'action potentialisatrice des désinfectants urinaires précités et du Glifanan n'est pas admise par tous les auteurs.

T A B L E A U IX

FACTEURS FAVORISANT LES HEMORRAGIES INTERESSANT 67 PATIENTS INDEMNES DE TOUT SAIGNEMENT RECENT

(Sujets âgés de moins de 70 ans)

I)- AFFECTIONS CONNUES :

- soit susceptibles de saigner ou ayant déjà saigné sous ou sans anticoagulants,
- soit pouvant largement favoriser une hypocoagulabilité dangereuse.

	TYPES D'AFFECTIONS	NOMBRE DE CAS
1°)	ULCUS GASTRO-DUODENAL	2
2°)	HERNIE HIATALE	6
3°)	HEMIPLEGIE	3
4°)	HEMATURIE	2
5°)	A PART Frottement péricardique, soit dans le cadre d'un infarctus du myocarde, soit dans celui d'un syndrome de Dressler, sans arrêt des anticoagulants.	7

II)- MEDICATIONS REPUTEES POTENTIALISATRICES DES ANTICOAGULANTS.

Etude sur 200 dossiers. Nombre de cas : 76.

	MEDICATIONS	NOMBRE DE CAS
1°)	ANTIBIOTIQUES * Totapen * Tétracycline	25 17 8
2°)	CORTICOIDES	15
3°)	DERIVES DE LA QUINIDINE	14
4°)	GLIFANAN	5
5°)	DESINFECTANTS URINAIRES	9
6°)	PERSANTINE	1
7°)	EXTRAITS THYROIDIENS	1

T A B L E A U X

EVOLUTION

(Sujets âgés de plus de 70 ans)

FAVORABLE DANS TOUS LES CAS

DATE DE SURVENUE DES HEMORRAGIES PENDANT L'HOSPITALISATION

(Etude de 13 accidents sur 200 patients aux anticoagulants)

1° - Durant la 1ère semaine :	4
2° - Durant la 2ème semaine :	4
3° - Durant la 3ème semaine :	2
4°- Durant la 4ème semaine :	2
5°- Au-delà d'un mois :	1

N.B. : Aucun accident pendant les trois premiers jours.

T A B L E A U X'

DATE DE SURVENUE DES HEMORRAGIES DURANT L'HOSPITALISATION

(Sujets âgés de moins de 70 ans)

Etude sur 200 dossiers - Nombre de cas = 5

1°)- Durant la PREMIERE SEMAINE : 1

2°)- Durant la DEUXIEME SEMAINE : 4

GRAVITE DE L'HEMORRAGIE : MINEURE ou MAJEURE

a)- Mineure 4

b)- Majeure 1

T A B L E A U XI

TYPES D'ANTICOAGULANTS EN COURS LORS DES ACCIDENTS	
(Sujets âgés de plus de 70 ans)	
1°)- Héparine	6
. IV	1
. SC	4
. IV + SC	1
2°)- Antivitamines K	7
(Sujets âgés de moins de 70 ans)	
1°)- Héparine	2
2°)- Antivitamines K	3

T A B L E A U XII

MODALITES DES TRAITEMENTS APPLIQUES AUX ACCIDENTS

(Sujets âgés de plus de 70 ans)

	MODALITES	NOMBRE DE CAS
1°)	TRANSFUSIONS SANGUINES	2
2°)	EVACUATION CHIRURGICALE de l'hématome pariétal	1
3°)	EXERESE d'un POLYPE UTERIN	1
4°)	ARRET DEFINITIF des ANTICOAGULANTS	4
5°)	Simple REAJUSTEMENT des DOSES d'ANTICOAGULANTS	Dans les autres cas : 5
6°)	A NOTER : - Pas d'injection de vitamine K_1 - Pas de PPSB - Pas de sulfate de Protamine	

T A B L E A U XII

MODALITES DES TRAITEMENTS APPLIQUES AUX ACCIDENTS

(Sujets âgés de moins de 70 ans)

MODALITES	NUMERO DE L'OBSERVATION
1°)- TRAITEMENT HORMONAL du FIBROME	2
2°)- ASPIRATION GASTRIQUE	3
3°)- ARRET DEFINITIF DES ANTICOAGULANTS	1
4°)- Simple REAJUSTEMENT des DOSES d'ANTICOAGULANTS	4-5

C O M M E N T A I R E S

I)- A G E

(Tableaux I-I')

Dans la série des sujets âgés de plus de 70 ans, la moyenne d'âge est de 76 ans.
La moyenne d'âge des hommes est nettement inférieure à celle des femmes : 73,8 ans pour 78 ans.

Plusieurs remarques s'imposent :

1°)- L'âge civil doit toujours être différencié de l'âge physiologique qui seul joue un rôle dans la démarche thérapeutique.

2°)- L'âge à lui seul n'est pas une contre-indication formelle au traitement anticoagulant.

3°)- Certes, les contre-indications classiques (hypertension artérielle fortement prononcée, antécédents d'accident vasculaire récent, insuffisance rénale ou hépatique majeure, ulcus gastro-duodénal récent) restent toujours de mise ; mais ultérieurement, en période de quiescence, elles ne sont qu'une contre-indication relative. Dans l'urgence cardio-vasculaire, le traitement anticoagulant est, par contre, une indication formelle.

La plupart des auteurs notent que l'âge a une incidence sur les doses d'anticoagulants à administrer. Dans ces observations, les doses sont dans tous les cas inférieures à celles prescrites dans le groupe comparatif. (Cf. Tableaux III-III').

L'explication peut être la suivante : les sujets âgés sont des

"vasculaires" qui ont souvent des émonctoires en mauvais état ; l'élimination rénale des anticoagulants serait, chez eux, plus lente que chez un sujet jeune.
Ils sont souvent porteurs d'avitaminoses du fait d'une alimentation insuffisante, mal équilibrée, carencée, ou d'un défaut d'absorption digestive.
LABRAM (12) abonde dans ce sens en notant que la sensibilité aux anticoagulants augmente avec l'âge et rend nécessaire l'utilisation de doses plus faibles ; il estime qu'au-delà de 80 ans, la dose moyenne efficace représente la moitié de celle utilisée à l'âge moyen de la vie, ce qui n'est pas constaté dans notre série.
GONIN (22) juge qu'il n'y a pas de différence d'indications ou de contre-indications entre l'adulte et le vieillard.

Au total, l'âge à lui seul n'est pas une contre-indication au traitement anticoagulant.

II) - S E X E

(Tableaux II-II')

Dans la série de sujets âgés de plus de 70 ans, le nombre de femmes "anticoagulées" est légèrement supérieur à celui des hommes.
Ceci est expliqué par deux faits :

1°)- la longévité plus grande de la femme qui survit habituellement à son mari, et

2°)- son hospitalisation plus fréquente, car elle vit seule pour cette raison.

C'est pourquoi, chez les sujets plus jeunes, cette discordance n'apparaît pas ou même s'inverse, du fait de la fréquence de certaines étiologies particulières au sexe masculin à ces âges.

Un certain nombre d'auteurs ont insisté sur la notion de toxicité plus grande de l'héparine chez les femmes.

H. ILICK (12), KERNOHAN and TODD (13), WALTER V.R. VIEWEG (31) insistent particulièrement sur ce point.

Dans la série des sujets âgés de plus de 70 ans soumis à l'héparinothérapie (160 cas), 5 des 6 accidents concernent des femmes, ce qui semble confirmer les affirmations des auteurs précédents.

III) - MOTIFS DU TRAITEMENT ANTICOAGULANT.

(Tableaux IV-IV')

Les rubriques correspondent à la maladie dominante.

Dans la série des patients âgés de plus de 70 ans, les motifs du traitement anticoagulant sont largement dominés par l'insuffisance coronarienne sous toutes ses formes (115 cas); ensuite, arrivent les thromboses et embolies vasculaires (27 cas) et les troubles du rythme (37 cas), enfin les valvulopathies (10 cas) et les insuffisances cardiaques d'origine hypertensive (en dehors des formes avec chiffres tensionnels fortement augmentés) et d'étiologie rare. (Tableau IV).

La série comparative, si elle compte un nombre important d'insuffisances coronariennes (90 cas), met en exergue la fréquence des valvulopathies (47 cas) pratiquement toutes accompagnées d'un trouble du rythme, en règle générale une arythmie complète par fibrillation auriculaire. (Tableau IV').

Dans les autres séries de la littérature, les indications sont identiques.

QUELLES SONT LES BASES PHYSIO-PATHOLOGIQUES DE PRESCRIPTION DU TRAITEMENT ANTICOAGULANT ?

P. MAURICE (21) insiste sur les points suivants :

"Tous les secteurs vasculaires - artères, veines et même coeur- risquent, chez les cardiaques, d'être le siège de thromboses fibrino-

cruoriques susceptibles, par elles-mêmes ou par l'intermédiaire de migrations à distance, de créer des ischémies viscérales sévères et souvent récidivantes.

Les indications des anticoagulants apparaissent, de ce fait, extrêmement larges, puisque ces derniers doivent non seulement combattre les thromboses et leurs conséquences emboliques, mais encore empêcher leur extension locale et éviter dans la mesure du possible leur récidive.

De nombreux facteurs favorisent la formation et l'extension locale des thromboses ; ce sont essentiellement :

- les ralentissements circulatoires généralisés ou localisés à un secteur et liés suivant les cas à un obstacle mécanique telle une cardiopathie valvulaire, à une insuffisance cardiaque, à une polyglobulie réactionnelle (cardiopathies pulmonaires et congénitales), à la seule existence d'un trouble du rythme (essentiellement fibrillation auriculaire) ou à l'alitement prolongé ;

- les troubles de la coagulation, primitifs ou secondaires à l'introduction dans l'organisme de certaines drogues et en particulier de diurétiques ;

- les lésions de l'endothélium vasculaire ou traumatique par injections répétées intraveineuses ou intra-artérielles, passage de sondes diverses pour cathétérisme cardiaque et entraînement électrosystolique, ou liées à l'atteinte de l'endocarde au cours des infarctus myocardiques ; toutes les lésions qui créent un point d'appel à la thrombose.

Il n'est pas jusqu'à la chirurgie cardiaque et vasculaire actuelle qui n'apporte son grain au moulin, favorisant au maximum les thromboses par l'introduction dans l'organisme de prothèses diverses en plastique ou en métal (en particulier prothèses valvulaires du type STARR-EDWARDS)."

LE SIEGE ET LA FREQUENCE DES THROMBOSES VASCULAIRES

sont analysés par P. MAURICE (21) :

"1)- Les thromboses veineuses longtemps méconnues sont cependant de loin les plus fréquentes, puisque retrouvées dans au moins 45 p. cent des autopsies de cardiaques non anticoagulés. Elles siègent parfois dans les veines du petit bassin, mais le plus souvent dans les veines profondes des mollets, favorisées qu'elles sont par les troubles veineux antérieurs (varices, phlébites anciennes), le ralentissement circulatoire et leur écrasement local en cas d'alitement par le seul poids de la jambe. Elles ne donnent qu'exceptionnellement et tardivement les signes classiques de la phlébite et ne sont décelables que par un examen attentif tenant compte de la moindre gêne spontanée, de toute douleur à la palpation du mollet, de quelques distensions veineuses superficielles et des séquelles de phlébite localisées anciennes avec induration nodulaire le long des trajets veineux et zones de dermite ocre et pourpre. Génératrices d'embolies pulmonaires rarement isolées, le plus souvent récidivantes et de pronostic d'autant plus sévère que la condition hémodynamique est compromise, elles vont aussi chez certains créer le tableau classique de l'infarctus de Laënnec et, chez d'autres au contraire, déterminer des suffocations brutales, des collapsus vasculaires, des aggravations de la cardiopathie avec apparition ou accentuation de l'insuffisance cardiaque. Les signes électriques du coeur pulmonaire aigu sont d'autant plus frustes que les migrations surviennent au cours de cardiopathies sévères et anciennes ; il en est de même des signes radiologiques. Si bien qu'en fin de compte le diagnostic d'embolie pulmonaire n'est possible qu'à condition d'y penser devant toute manifestation pulmonaire subite ou toute aggravation brutale de la cardiopathie.

"2)- Les thromboses artérielles, si l'on excepte les localisations aux vaisseaux des membres inférieurs étudiées par ailleurs, sont dominées par la localisation aux artères coronaires. Leur survenue subite chez des sujets porteurs d'une athérosclérose sténosante des artères coronaires détermine, suivant l'extension de la thrombose, l'existence de circulation collatérale et l'état des autres troncs

coronaires, soit simplement l'apparition ou la brutale aggravation d'une angine de poitrine, soit un état de mal angineux, soit enfin un infarctus du myocarde.

"3)- Les thromboses intracardiaques sont, elles aussi, très fréquemment rencontrées au cours des cardiopathies. Favorisées par le ralentissement circulatoire dans les cavités cardiaques, les éventuelles lésions de l'endocarde et les troubles du rythme, elles se voient ainsi avec prédilection dans les cardiopathies mitrales (association à l'obstacle mécanique d'une fibrillation auriculaire fréquente), dans les infarctus du myocarde transmuraux ou simplement sous-endocardiques et dans les cardiomyopathies primitives non obstructives. Les caillots peuvent siéger dans toutes les cavités, mais principalement dans le ventricule gauche en cas d'infarctus du myocarde, dans l'oreillette et en particulier l'auricule gauche dans les cardiomyopathies mitrales et/ou avec troubles du rythme -- et à la fois dans le ventricule et l'oreillette gauches et dans l'oreillette droite en cas de myocardies. Le danger de ces thromboses réside peu dans l'obstacle mécanique qu'elles offrent à la circulation (sauf dans certains cas de thromboses massives de l'oreillette gauche), mais essentiellement dans la fréquence de leur mobilisation et de leurs migrations dans une artère périphérique où elles créent des ischémies viscérales diverses (embolies des membres, embolies rénales ou mésentériques, embolies cérébrales, pour ne citer que les plus fréquentes). Ces embolies, par leurs conséquences immédiates et par leurs récidives fréquentes, grèvent de façon importante le pronostic des cardiopathies coronariennes, mitrales et primitives et aussi de toute cardiopathie avec trouble du rythme permanent ou paroxystique."

LES INDICATIONS DU TRAITEMENT ANTICOAGULANT EN FONCTION DE LA COMPLICATION THROMBO-EMBOLIQUE ET DE LA NATURE DE LA CARDIOPATHIE

sont encore précisées par P. MAURICE (21) :

a)- Embolies pulmonaires :

15 cas dans la série des sujets âgés de 70 ans et plus.

"Les embolies pulmonaires nécessitent un traitement anticoagulant classique d'urgence. Elles nécessitent par la suite un traitement au long cours dans les cas bien précis de migrations récidivantes, de mauvais état veineux des membres inférieurs et d'existence de troubles du rythme auriculaire (fibrillation ou flutter auriculaire). Un tel traitement au long cours a une efficacité certaine, puisqu'il fait chuter la mortalité par embolie pulmonaire de 50 à 11 p. cent (statistique de la Clinique cardiologique de Boucicaut) et réduit de 37 à 14 p. cent les embolies pulmonaires découvertes à l'autopsie des cardiaques et supprime cliniquement les trois-quarts environ des migrations pulmonaires."

b)- Embolies périphériques :

2 cas dans la série des sujets âgés de 70 ans et plus.

"Les embolies périphériques constituent, elles aussi, une indication majeure à la mise immédiate à un traitement d'urgence, à quelques exceptions près :

- embolies massives des artères des membres inférieurs nécessitant une désobstruction d'urgence, suivie de l'hypocoagulation habituelle ;

- embolies mésentériques relevant de la chirurgie abdominale ;

- les embolies cérébrales ne sont une contre-indication aux anticoagulants que lorsqu'elles s'accompagnent de troubles neurologiques massifs ou extensifs ou lorsque la ponction lombaire fait sourdre un liquide hémorragique.

Le relais par le traitement anticoagulant au long cours mérite d'être pris chaque fois que les causes mêmes de la thrombose intracardiaque persistent, avec en tout premier lieu l'existence d'une fibrillation auriculaire permanente ou paroxystique. Une telle mesure, même en tenant compte des traitements anticoagulants insuffisamment

efficaces, réduit les récidives de 18 à 5 p. cent dans les premiers mois et de 38 à 22 p. cent dans les cinq premières années."

c)- Insuffisance cardiaque :

57 cas d'insuffisance cardiaque globale dans la série des sujets âgés de 70 ans et plus ; 50 cas dans la série comparative.

"Les dangers thrombo-emboliques augmentent dans toute cardiopathie dès la survenue de l'insuffisance cardiaque. Le ralentissement circulatoire par diminution du débit cardiaque, l'alitement prolongé et les modifications humorales liées à l'emploi des tonicardiaques et des diurétiques jouent un rôle dans l'aggravation du risque. Aussi, chaque fois qu'il est nécessaire de réduire rapidement une défaillance cardiaque importante, la prudence est de ne recourir aux doses massives de digitalique ou diurétiques que sous couvert d'anticoagulants."

d)- Cardiopathies coronariennes :

Dans la série des sujets âgés de 70 ans et plus, la répartition des 115 cas est la suivante : (Tableau IV)

- Insuffisances coronariennes isolées : 91.
  - . infarctus récents : 52 cas.
  - . syndrome prémonitoire : 26 cas.
  - . angine de poitrine commune : 9 cas.
  - . infarctus anciens avec manifestations d'insuffisance cardiaque : 4 cas.
- Insuffisances coronariennes associées : 24.
  - . valvulopathies : 2 cas.
  - . embolies vasculaires : 3 cas.
  - . troubles du rythme : 18 cas.
  - . insuffisance cardiaque d'origine hypertensive : 1 cas.

"Deux circonstances très particulières au cours des maladies coronariennes par athérosclérose sont motifs impératifs au traitement d'urgence : l'infarctus du myocarde récent et le syndrome prémonitoire

de l'infarctus menaçant. Dans la nécrose myocardique "fraîche", liée presque constamment à une thrombose coronarienne, un tel traitement évite l'extension in situ de la thrombose et réduit l'incidence des complications thrombo-emboliques de 26,5 p. cent à 5,7 p. cent et améliore ainsi le pronostic vital de cet accident, puisque la mortalité dans les deux premiers mois de l'évolution est réduite de 37,4 p. cent à 9,8 p. cent. L'installation brutale d'une angine de poitrine, l'aggravation soudaine d'un angor avec recrudescence des douleurs à l'effort, apparition de douleurs spontanées ou prolongées, et à plus forte raison un état de mal douloureux, sont aussi des indications impérieuses à un traitement d'urgence, avec si possible héparinothérapie initiale de quelques jours et relais par les antithrombiques ; de telles manifestations, souvent associées à des troubles de la repolarisation (ischémie ou ischémie-lésion), relèvent presque toujours d'une thrombose en voie de constitution ; ces états d'infarctus menaçants risquent, en l'absence de ce traitement d'urgence, d'aboutir à une nécrose myocardique ; par contre, sous l'influence des anticoagulants, une telle évolution est, dans l'immense majorité des cas, évitée, du moins dans l'immédiat (97,2 p. cent). Il est regrettable de constater qu'à l'heure actuelle l'analyse des infarctus du myocarde hospitalisés révèle que 40 p. cent d'entre eux, précédés d'une telle période prémonitoire, auraient pu être, sinon totalement du moins partiellement, évités par un traitement anticoagulant mis en oeuvre dès l'apparition des premières douleurs.

"Le traitement anticoagulant à long terme est certainement indiqué :

a)- dans toutes les angines de poitrine sévères rebelles aux traitements habituels ;

b)- dans les infarctus du myocarde récidivants ;

c)- dans les infarctus du myocarde sévères d'emblée ayant donné lieu, dans les premières semaines, à des accidents thrombo-emboliques ;

d)- enfin, dans les infarctus du myocarde qui, une fois cicatrisés, donnent lieu à des douleurs thoraciques, à une insuffisance car-

diaque, à un anévrisme partiel ou à une fibrillation auriculaire.

Ce traitement à long terme est des plus discutés, voire des plus discutables dans les angines de poitrine non évolutives et dans les infarctus du myocarde cicatrisés ; partisans et adversaires des anticoagulants dans de tels cas opposent des statistiques si contradictoires qu'elles ne donnent aucune base solide à un choix logique ; si bien que l'opportunité de la conduite ou de la poursuite d'un traitement anticoagulant au long cours demeure souvent question d'espèce à discuter en fonction de l'âge, de la situation sociale et des risques inhérents à une obésité ou à une hypercholestérolémie surajoutée".

e)- Cardiopathies valvulaires :

Dans la série des sujets âgés de 70 ans et plus, 10 cas, dont 7 avec troubles du rythme. Dans la série comparative : 64 cas, dont 57 avec troubles du rythme.

"Dans le groupe des cardiopathies valvulaires, les atteintes mitrales isolées ou associées à d'autres lésions sont de loin celles qui donnent lieu le plus souvent à des complications thrombo-emboliques. Les lésions des valves mitrales, surtout en cas de sténose pure ou prédominante, constituent un obstacle important à l'écoulement du sang ; il s'ensuit une stase dans l'oreillette gauche, une dilatation de cette cavité et très souvent l'apparition de troubles rythmiques auriculaires avec au premier chef la fibrillation auriculaire. Ces deux facteurs mécanique et rythmique favorisent les thromboses auriculaires gauches, point de départ d'embolies périphériques. Un traitement au long cours s'impose de façon formelle dans toute cardiopathie valvulaire compliquée d'accidents emboliques ou de fibrillation auriculaire.

"Le traitement au long cours est aussi une règle absolue dans les suites opératoires des lésions valvulaires aortiques, mitrales et/ou tricuspides corrigées par des prothèses à bille, à clapet ou à disque. Les statistiques s'accordent pour montrer que l'incidence

des accidents thrombo-emboliques est sous la dépendance directe de l'absence ou de la mauvaise application du traitement anticoagulant. Dans une série personnelle de 203 opérés, suivis durant un délai moyen d'observation de 25,5 mois, 25, c'est-à-dire 12,31 p. cent, ont eu une ou plusieurs embolies périphériques surtout dans les deux premières années de l'intervention. Alors que des migrations sont observées chez deux des trois uniques patients sans traitement anticoagulant, l'incidence des embolies est de 59 p. cent en cas de traitement insuffisant et inefficace et seulement de 6 p. cent dans les traitements efficaces."

f)- Myocardiopathies :

2 cas dans la série des sujets âgés de 70 ans et plus.
77 cas dans la série comparative.

"Les myocardiopathies de tous types, en particulier dans leurs formes non obstructives (myocardies classiques), constituent une indication au traitement anticoagulant à long terme. Les risques thrombo-emboliques sont élevés, puisqu'une statistique anatomique de l'Hôpital Boucicaut relève des thromboses intracardiaques fréquentes dans l'oreillette gauche (17 p. cent), l'oreillette droite (17 p. cent), le ventricule droit (24 p. cent) ou le ventricule gauche (52 p. cent)."

g)- Cardiopathies avec troubles du rythme :

54 cas dans la série des sujets âgés de 70 ans et plus ;
77 cas dans la série comparative.

"Les embolies artérielles pulmonaires ou systémiques surviennent fréquemment dans l'évolution des cardiopathies avec fibrillation ou flutter auriculaire, que ces troubles soient permanents ou paroxystiques, qu'ils surviennent au cours d'une cardiopathie rhumatismale ou artérielle, ou qu'ils apparaissent idiopathiques. Parmi bien d'autres facteurs (chute du débit cardiaque, suppression de la contraction auriculaire), le ralentissement important de la vitesse circula-

toire favorise probablement les thromboses veineuses des membres inférieurs et les thromboses intracardiaques.

"L'emploi systématique d'un traitement anticoagulant efficace au cours des tentatives de régularisation par sels de quinidine ou par choc électrique a diminué de façon notable le pourcentage des migrations pulmonaires ou périphériques. Cette fréquence est passée dans une série personnelle de 5,6 p. cent pour le lot des malades sans anticoagulants à 0,58 p. cent pour le lot des patients avec anticoagulants. Il semble nécessaire d'exiger un abaissement du taux de prothrombine à 25-30 p. cent durant une période couvrant au moins les trois semaines avant la tentative de régularisation, et les huit jours suivant le retour au rythme sinusal.

"Les embolies artérielles surviennent aussi fréquemment en cours d'évolution d'une cardiopathie avec trouble du rythme en dehors de toute tentative de régularisation. La prévention de telles complications par le traitement anticoagulant au long cours, systématiquement prescrit dans tous les cas de fibrillation ou de flutter auriculaire permanent ou paroxystique, est certainement efficace. Dans une série personnelle, la fréquence des embolies s'établit à 152 jours pour 2.472 mois d'observation (soit une embolie pour 16 mois d'observation) et à 13 pour 1.785 mois d'observation sous anticoagulant (soit 1 embolie pour 137 mois d'observation)."

LENEGRE (16, 17), BROUSTET (4) insistent également sur les mêmes indications du traitement anticoagulant. Ils soulignent l'extrême fréquence de la maladie thrombo-embolique : thromboses veineuses et embolies pulmonaires, son polymorphisme clinique notamment dans ses formes dégradées.

J. LENEGRE et J. GAY (17), P. GODEAU et J. ROCHEMAURE (9), FAIVRE (1) émettent les mêmes opinions.

P. MAURICE et P. OURBACK (22) soulignent la nécessité d'appliquer avec une grande rigueur le traitement anticoagulant dans les troubles du rythme.

L'intérêt fondamental d'un traitement anticoagulant efficace au long cours est mis en exergue par PENTHER (24), dans les suites de remplacement valvulaire par la prothèse de Starr-Edwards.

IV) - TYPES D' ANTICOAGULANTS UTILISÉS.

(Tableaux III-III')

Cette étude porte sur le traitement anticoagulant d'attaque en milieu hospitalier. Les patients présentent une urgence cardio-vasculaire appelant une thérapeutique immédiatement efficace et nécessitant donc l'emploi de l'Héparine relayée ultérieurement par les Antivitamines K. La poursuite du traitement anticoagulant par les Antivitamines K est justifiée par la constance du risque thrombo-embolique. Elle est définitive dans la plupart des affections. Dans un certain nombre de cas, le traitement anticoagulant n'est que provisoire, par exemple lors d'une réduction réussie d'une arythmie complète par fibrillation auriculaire, les doses d'anticoagulants étant réduites progressivement à partir de la 8ème semaine après le choc, jusqu'à la suppression complète vers la 12ème semaine.

H É P A R I N E

1 - Chaque fois que cela est possible, le traitement d'attaque par l'Héparine doit être conduit sous perfusion continue ; l'Héparine dans le flacon assure une activité anticoagulante permanente, stable, régulière. Par contre, cette méthode comporte divers inconvénients :

- nécessité d'une surveillance stricte de l'installation et du débit,
- gêne notable pour le patient dont le bras est plus ou moins immobilisé,
- possibilité d'irritation veineuse et de thrombose veineuse superficielle,

- volume de liquide indésirable chez certains patients,
- accumulation de l'Héparine dans le bas du flacon.

2 - L'administration de l'Héparine peut se faire encore par injections discontinues, régulièrement réparties dans les 24 heures, sans hiatus nocturne. Pour éviter d'importantes oscillations du temps de coagulation, les injections doivent être rapprochées toutes les 3 ou 4 heures.

En cas d'Héparinothérapie veineuse et afin d'obtenir immédiatement le résultat désiré, il est nécessaire de débuter le traitement par une injection de 75 à 100 mg.

3 - Une troisième modalité d'administration de l'Héparine est la voie sous-cutanée ; c'est une voie essentiellement pratique, car indolore, commode, n'exigeant pas de perfusion.
En effet, l'utilisation d'Héparine sous forme d'héparinate de calcium concentré à 25 p. cent (Calciparine) permet d'obtenir une hypocoagulabilité efficace et permanente au rythme d'une injection sous-cutanée toutes les 12 heures.
Mais malheureusement avec ce mode d'administration, il peut y avoir des variations dans la résorption du produit qui induisent une certaine instabilité de la coagulation.

Dans la série de patients âgés de 70 ans et plus,
- 116 sont soumis à l'Héparine IV,
- 72 sont soumis à la Calciparine.

Dans la série comparative,
- 84 sont soumis à l'Héparine IV,
- 28 sont soumis à la Calciparine.

ANTIVITAMINES K

Si certains préconisent l'emploi de doses de charge pour les Antivitamines K, celles-ci ne nous semblent pas justifiées dans cette étude.

En effet, l'urgence cardio-vasculaire exige l'emploi immédiat de l'Héparine, et donc, dans cette optique, sans apporter d'avantage thérapeutique, les doses de charge favorisent les accidents hémorragiques.

Les différentes Antivitamines K utilisées sont les suivantes :

- ACENOCOUMAROL (Sintrom) : 112 cas.
- WARFARINE (Coumadine) : 29 cas.
- PHENINDIONE (Pindione) : 18 cas.
- ETHYLDICOUMAROL (Tromexane) : 9 cas.

(Nombre de cas dans la série des sujets âgés de 70 ans et plus).

Aucune antivitamine K dans les deux séries n'a donné lieu à une quelconque réaction allergique.

D'après R. LECONTE des FLORIS (1), on peut distinguer trois types d'Antivitamines K :

1°)- Les antivitamines K à action rapide et brève, du type Ethyldicoumarol, avec une période de latence courte, une chute rapide de la prothrombinémie, une hypocoagulabilité efficace de quelques heures (en tout cas inférieure à 24 heures), un retour rapide à la normale, une action rapide de la vitamine K_1. Ces drogues ont l'avantage d'une action rapide et facilement réversible, mais elles n'assurent pas toujours une hypocoagulabilité très stable et nécessitent le fonctionnement de la dose quotidienne en deux à trois prises.

2°)- Les antivitamines K à action retardée et prolongée, du type Warfarine, caractérisées par une période de latence plus longue, une chute plus progressive de la prothrombinémie, une hypocoagulabilité efficace supérieure à 24 heures, un retour assez lent à la normale, une moindre sensibilité à la vitamine K_1.

Ces drogues ont l'avantage d'une action régulière, stable, mais elles agissent assez lentement, exposent à une certaine assumulation, d'où un maniement plus délicat.

3°)- Les antivitamines K de type intermédiaire, dont l'effet anticoagulant se situe entre ces deux extrêmes. C'est le cas de l'Acénocoumarol et de la Phénindione.

Pour le choix d'une Antivitamine K, R. LECONTE des FLORIS (1) fait les recommandations suivantes :

"On peut utiliser indifféremment l'une ou l'autre des drogues ci-dessus. Leur tolérance est bonne ou excellente ; leur mécanisme d'action est semblable et leur efficacité analogue.

On peut préférer les antivitamines K à action rapide, facilement réversible, dans les suites opératoires, chez les patients fragiles, par exemple. On peut recommander les drogues à action prolongée dans les traitements au long cours.

En pratique, il faut utiliser le médicament dont on a l'habitude, car chaque antivitamine K présente ses particularités d'utilisation et il faut garantir à la fois l'efficacité du traitement et la sécurité du malade".

V) - DOSES D'ANTICOAGULANTS ADMINISTRÉS.

(Tableaux III-III')

1°)- HÉPARINE

Le traitement efficace est celui qui amène le Temps de Howell du malade à 2 ou 3 fois celui du témoin.

Dans la série de patients âgés de plus de 70 ans, l'Héparine IV est injectée à la dose de 250 mg par jour ; pour la Calciparine : 175 mg en sous-cutanée.

Dans la série comparative, les doses sont en moyenne plus fortes, respectivement de 300 mg pour l'Héparine IV et de 200 mg pour la Calciparine.

P. GODEAU et J. ROCHEMAURE (9) insistent sur l'intérêt de contrôler régulièrement l'efficacité du traitement et sur le danger de se fier à une posologie standard ; les doses de 300 à 400 mg conviennent dans la majorité des cas, mais ne constituent pas une posologie "passe-partout".

Un point à noter : pour obtenir une action efficace immédiate, il faut injecter 75 à 100 mg en IV.

Une autre opinion a cours aujourd'hui : comme on l'a vu précédemment, c'est la toxicité plus grande de l'héparine chez la femme. H. JICK (12) insiste sur le fait que l'héparine ne devrait être utilisée chez la femme âgée de plus de 60 ans qu'avec de grandes précautions et à des doses moindres que chez l'homme.

2°)- LES ANTIVITAMINES K.

Le traitement d'entretien efficace est celui qui maintient un taux de prothrombine entre 25 et 35 p. cent.

Il s'établit ainsi dans la série de 168 malades âgés de 70 ans et plus :

- Acénocoumarol : 2 mg (112 cas).
- Walfarine : 5 mg (29 cas).
- Phénindione : 62,5 mg (18 cas).
- Ethyldicoumarol : 225 mg (9 cas).

Cette dose d'entretien chez les sujets âgés peut être prise comme dose d'attaque moyenne au début du traitement, alors qu'héparine et antivitamines K sont associées. Le premier dosage du taux de prothrombine en cas de traitement mixte doit être fait au quatrième jour du traitement par l'Acénocoumarol (Sintrom), le sixième jour pour la Warfarine (Coumadine), le troisième jour pour la Phénindione (Pindione) et l'Ethyldicoumarol (Tromexane). Le prélèvement sanguin pour le Temps de Quick est réalisé au moins 6 heures après l'arrêt total de l'héparine.

Dans la série comparative de sujets âgés de moins de 70 ans (192 cas), les doses moyennes efficaces sont respectivement :

- Acénocoumarol : 3,5 mg (112 cas).
- Warfarine : 6,5 mg (35 cas).
- Phénindione : 75 mg (22 cas).
- Ethyldicoumarol : 300 mg (26 cas).

On voit donc que les doses moyennes sont plus faibles chez les sujets au-delà de 70 ans, quel que soit l'anticoagulant utilisé.

Cette dose d'entretien efficace chez les sujets de plus de 70 ans est notée également moindre dans un grand nombre de travaux.

NOGRETTE (23) recommande d'user de doses initiales bien plus faibles chez les sujets âgés. AUDIER (2) insiste encore sur le fait qu'il n'y a pas de posologie standard ; la posologie doit être adaptée à chaque sujet grâce à une surveillance biologique stricte. Par contre, DENOEUX (6), sur une série de 25 observations de malades âgés de 60 à 81 ans, conclut que la posologie utilisée est identique à celle utilisée chez les malades plus jeunes. Pour LABRAM (15), au-delà de 80 ans la dose moyenne efficace représente la moitié de celle que l'on utilise à l'âge moyen de la vie, ce qui n'est pas constaté ici. DIEBOLD (7), MASSE (19), DAY (8), BOUCHON et THENOT (3) proscrivent également les doses de charge pour les vieillards.

Au total, on peut conclure que la notion de doses de charge et standard est à bannir en raison de ses dangers.
La dose moyenne efficace est une posologie individuelle, très variable d'un malade à l'autre.
Dans l'ensemble, la susceptibilité du vieillard est plus grande, ce qui explique l'administration de doses plus modestes.
Enfin, l'action des Antivitamines K peut être modifiée par des conditions très diverses ; elle est fonction du régime alimentaire, de l'état hépatique ou rénal, de l'état du tube digestif.

a)- La sensibilité aux antivitamines K est ainsi augmentée :

- chez les sujets dénutris, carencés en vitamines K ;

- chez les sujets soumis à un régime pauvre en feuilles vertes (défaut d'apport de la vitamine K) ou soumis à un traitement antibiotique détruisant la flore intestinale et freinant la synthèse endogène de la vitamine K ;

- chez les patients atteints de stéatorrhée, d'ictère par rétention, d'occlusion intestinale (défaut d'absorption de la vitamine K) ;

- chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (défaut d'utilisation de la vitamine K) ;

- chez les patients atteints d'insuffisance rénale (rétention d'antivitamines K).

b)- la sensibilité aux antivitamines K sera, au contraire, diminuée :

- chez les sujets jeunes, bien portants, ayant une alimentation riche en feuilles vertes, ayant des fonctions hépatiques ou rénales normales ;

- chez les patients atteints de diarrhée (défaut d'absorption des antivitamines K) ou soumis à un traitement diurétique (élimination plus rapide des antivitamines K).

VI) - A C C I D E N T S

Cette étude porte essentiellement sur ce chapitre fondamental. Comparativement à d'autres séries, elle tente de chiffrer le risque hémorragique des anticoagulants chez les sujets âgés.

1°)- NOMBRE D'ACCIDENTS

(Tableaux V-V')

Dans la série de sujets âgés de 70 ans et plus : 13 accidents ou incidents, c'est-à-dire 6,5 p. cent.

Dans la série comparative : 2,5 p. cent.

Il ressort donc clairement que les sujets âgés saignent plus

facilement sous anticoagulants que les sujets plus jeunes.

Dans la littérature, les statistiques globales retiennent entre 5 et 10 p. cent d'accidents hémorragiques. Mais les lots de malades étudiés sont volontiers très hétérogènes, intéressant autant les patients surveillés en ambulatoire que les malades hospitalisés. RAINESS (27), dans sa thèse sur le traitement anticoagulant dans l'infarctus du myocarde à sa phase aiguë chez les sujets âgés, note, dans la série de 52 malades soumis à un traitement efficace, 3 accidents hémorragiques, donc 5 p. cent, estimant que le pourcentage d'accidents reste très faible et ne semble donc pas un obstacle valable à l'entreprise du traitement anticoagulant chez les sujets âgés. H. PEQUIGNOT (25) conclut que les accidents ne paraissent pas plus fréquents chez le vieillard de plus de 70 ans.
Le tableau suivant résume les résultats :

AGES	INCIDENTS	POPULATION ETUDIEE
70 à 75 ans	6	40
75 à 80 ans	4	27
80 à 85 ans	2	25
85 ans	0	8

LENEGRE (17) note que leur fréquence, initialement grande, va diminuant avec l'expérience croissante que les médecins ont pu acquérir des traitements anticoagulants, et cite les statistiques suivantes :

- 40 p. cent des traitements (PRANDONI et WRIGHT, 1940), au tout début du traitement anticoagulant ;
- 8 p. cent des traitements en 1952 (BEAUMONT et LENEGRE) ;
- 8 p. cent aussi de 1948 à 1956 (FAVRE-GILLY) ;
- 6,6 p. cent en 1956 (BEAUMONT et LENEGRE) ;
- 2,5 p. cent de 1956 à 1966 (FAVRE-GILLY).

LENEGRE (17) ajoute : "Cette fréquence dépend aussi, d'une part de

l'état général des malades, d'autre part de la durée du traitement, d'autant plus grande évidemment que la durée du traitement sera plus longue ; pour les traitements au long cours dépassant un an, le risque hémorragique varie de 1 à 10 p. cent et les risques de mort varient suivant les statistiques entre 0,3 et 1,5 p. cent par année de traitement ; le travail de Charles DEBRAY et collaborateurs, en 1966, colligeait plusieurs statistiques avec 11.513 traitements ayant déterminé 1.101 hémorragies (9,5 p. cent des cas)."

2°)- AGE.

(Tableaux V-V')

L'âge moyen d'ensemble des sujets âgés de plus de 70 ans ayant eu un accident est de 79 ans ; celui des femmes, de 79 ans ; celui des hommes, de 76 ans.

Les décennies successives recueillent le même pourcentage d'accidents (Cf. tableau).

Par ailleurs, la série comparative souligne la nette prédominance des accidents dans la série des patients âgés : 6,5 p. cent contre 2,5 p. cent (Cf. tableau).

Pour KOLLER (14), aucune observation systématique ne permet d'affirmer que l'âge prédispose aux saignements.

3°)- SEXE.

La femme âgée aurait une susceptibilité plus grande à l'Héparine que l'homme du même âge.

Dans la série des sujets âgés de 70 ans et plus, 5 accidents sur 6 survenant sous Héparine touchent des femmes.

4°)- MOTIFS DE MISE AUX ANTICOAGULANTS DE CES 13 MALADES.

Les grandes étiologies habituelles, à l'exclusion des valvulopathies ici absentes, se partagent les indications du traitement anticoagulant. (Voir tableaux VI-VI').

5°)- TYPES D'ACCIDENTS.

(Tableaux VII-VII')

Dans le lot des malades âgés de 70 ans et plus, la répartition est indiquée dans les tableaux VII-VII'. Ces hémorragies sont de types très variés : hématuries, hématomes intra-musculaires, hémorragies digestives ; les hématomes intra-musculaires sont les plus fréquents.

Ces hémorragies sont majeures dans deux cas : un cas d'hématome rétro-péritonéal (Obs. 4) et un cas d'hémorragie profuse (Obs. 9).

Dans la série comparative de sujets plus jeunes, la répartition est détaillée sur le tableau.

Les hémorragies digestives sont ici plus fréquentes, mais cette courte série d'incidents ne permet pas de conclure.

Tout au plus peut-on faire deux remarques :

1)- L'absence dans les deux séries d'accident vasculaire cérébral.

2)- La facilité relative avec laquelle les sujets âgés semblent faire des hémorragies superficielles : 3 hématomes intra-musculaires et 1 hématome du sein, alors que la série comparative en est indemne.

Dans la série de RAINESS (27), sur 52 malades âgés soumis à un traitement anticoagulant en milieu hospitalier, pour infarctus du myocarde :

3 accidents hémorragiques sont signalés, c'est-à-dire 5 p. cent :

- 1 hémorragie gastrique,
- 1 hémorragie intestinale,
- 1 hémorragie médullaire.

Dans la série d'H. PEQUIGNOT (25), on relève 12 incidents ; ils se répartissent ainsi :

- 1 épistaxis,
- 3 éruptions purpuriques,
- 4 hématémèses,

- 1 hématome de la fesse après piqûre,
- 3 meloenas.

H. PEQUIGNOT (25) ajoute : "Dans aucun cas, nous n'avons observé d'accidents graves ou mortels qui puissent être attribués au traitement ; sur les 24 décès de notre série, dont 21 ont été autopsiés, jamais la mort n'a paru être attribuable au traitement et l'autopsie n'a jamais montré de lésions hémorragiques importantes susceptibles d'expliquer le décès ; nous ne pouvons que constater ce fait dans notre série sans songer à nier l'existence d'accidents graves certainement attribuables aux anticoagulants ; mais ceux-ci s'observent à tout âge et nous croyons raisonnable de conclure de notre étude qu'ils ne paraissent pas plus fréquents chez le vieillard de plus de 70 ans."

PRINCIPAUX INCIDENTS ou ACCIDENTS RENCONTRES -

1)- Les hématuries.

4 cas dans la série des sujets âgés de 70 ans et plus.
Aucun cas dans la série comparative.

Les hématuries constituent souvent le premier signe d'hypocoagulabilité dangereuse. Chez les patients traités par la Phénindione, l'hématurie doit être distinguée de la coloration rouge des urines, habituelle au cours du traitement.
Fréquentes (50 p. cent des accidents, pour J. LENEGRE) (17), ces hémorragies sont rarement sévères, pouvant parfois être à l'origine de crises de coliques néphrétiques lors de l'émission de caillots.

A noter que, dans les 3 cas, l'hémorragie semble expliquée largement par une hypocoagulabilité excessive ; aucun antécédent urinaire connu ; aucun contrôle urographique post-hémorragique.

2)- Les hémorragies digestives.

3 cas dans la série des sujets âgés de 70 ans et plus.
3 cas dans la série comparative.

Pour DEBRAY (5), la fréquence globale est de 2 p. cent. Elles représentent ainsi, pour le même auteur, environ 20 p. cent des hémorragies diverses rencontrées au cours du traitement anticoagulant et arrivent en deuxième position, derrière les hémorragies urinaires ; plus du tiers de ces hémorragies digestives sont révélatrices d'une lésion jusqu'alors méconnue.

HIMBERT (11) rapporte une étude de 78 hémorragies digestives survenues chez des cardiaques en milieu hospitalier, dont :

- 29 hématémèses,
- 48 hémorragies intestinales et
- 1 hématome utéro-mésentérique,

observées chez 70 malades (47 hommes et 23 femmes), âgés de 17 à 81 ans, au cours de 5 traitements héparíniques, 59 traitements par les antivitamines K et 6 traitements mixtes.
L'hémorragie se situe 51 fois dans la première année du traitement (25 fois dans le premier mois), 11 fois deux à cinq ans après le début du traitement, et 8 fois après six ans de traitement.

Ces 70 sujets comptent pour 1,1 p. cent d'une série de 6.400 malades soumis durant la même période à un traitement par l'héparine ou les antivitamines K.

Dans les 2 cas de meloenas chez les sujets âgés de 70 ans et plus, les hémorragies sont survenues lors d'hypocoagulabilité excessive ; dans un cas, elle permet de découvrir une néoplasie recto-sigmoïdienne méconnue.

Dans les 3 cas de meloenas chez les sujets plus jeunes, l'hypocoagulabilité est excessive ; une ulcération thermométrique est découverte dans un cas.

Dans la série des sujets jeunes, on note un cas d'hématome pariétal du grêle : Obs. 3.

Pour LEYMARIOS (18), voici la définition anatomique : "C'est un épanchement de sang dans l'épaisseur même de la paroi du tube digestif,

laquelle se trouve en quelque sorte clivée. L'hématome se développe dans la sous-muqueuse et infiltre plus ou moins la musculeuse ; la muqueuse est en général intacte, non perforée, et ne se nécrose pas. L'hématome, étant le plus souvent circonférenciel, rétrécit concentriquement la lumière de l'intestin. Si le traitement anticoagulant est interrompu, l'hématome se résorbe, sans perforation intestinale et sans sclérose rétractile de la paroi". Il insiste sur la grande difficulté de ce diagnostic.

3)- Les hématomes.

Dans la série des sujets âgés de 70 ans et plus : 5 cas :

- 1 hématome rétro-péritonéal (Obs. 4),
- 3 hématomes musculaires (Obs. 5-10-13),
- 1 hématome du sein.

a)- L'hématome rétro-péritonéal.

Pour SANKALE (28), on retrouve très souvent à leur origine un traumatisme, parfois minime et souvent oublié, les infiltrations du sympathique lombaire, depuis longtemps proscrites sous traitement anticoagulant, en ont été les pourvoyeuses originelles ; il faut surtout incriminer le traumatisme chirurgical, que l'intervention ait porté sur les espaces rétro-péritonéaux ou non ; en dehors des causes traumatiques, c'est une tumeur rénale qui peut se révéler en saignant. Cliniquement, deux schémas possibles se dégagent :

- un tableau de choc avec collapsus et anémie,
- un tableau de tumeur abdominale douloureuse.

b)- Hématomes musculaires.

Nos 3 cas intéressent le muscle grand droit de l'abdomen à droite.

P. GODEAU et J. ROCHEMAURE (9) rappellent que ces hématomes succèdent à un traumatisme, voire à un simple effort de toux, et donnent lieu à un syndrome douloureux abdominal d'installation brutale. Ces hématomes sont parfois très abondants et peuvent être mortels. Si le diag-

nostic est hésitant, une laparotomie exploratrice est justifiée, permettant de le confirmer et d'évacuer l'hématome.

c)- L'hématome du sein.

Les hématomes du sein sont peu signalés dans la littérature. Ils peuvent être très importants, pouvant entraîner une anémie aiguë ; leur évacuation chirurgicale peut alors s'imposer.

4)- Les hémorragies génitales chez la femme.

1 cas dans chaque série :

- OBS. II de la série des gens âgés de 70 ans et plus : découverte d'un polype utérin.
- OBS. 2 de la série des sujets jeunes : découverte d'un fibrome utérin.

SANKALE (28) souligne que, d'une manière constante, l'hypocoagulabilité est insuffisante pour expliquer le saignement à elle seule ; il apparaît donc que, pour la sphère génitale féminine, les hémorragies provoquées par la thérapeutique anticoagulante ont, plus encore qu'ailleurs, un caractère révélateur de lésions sous-jacentes.

5)- Les hémoptysies.

1 cas dans la série des sujets âgés de 70 ans et plus. Ces hémorragies sont rarement signalées dans la littérature.

6)- Enfin, il faut insister sur un point particulier.

En cas de rupture pariétale du coeur dans le cours d'un infarctus myocardique récent, LENEGRE (17) estime que, dans l'état actuel de nos connaissances, on peut dire que les rapports entre un traitement anticoagulant et la rupture du coeur restent extrêmement douteux et qu'en aucun cas, la crainte de rupture du coeur ne peut être invoquée pour récuser un traitement anticoagulant.

6°)- DATE DE SURVENUE DES HEMORRAGIES PENDANT L'HOSPITALISATION.

(Tableaux X-X')

Il est clair que, dans les deux séries, la fréquence maximale est dans les 15 premiers jours. Dans tous les cas, aucun des patients ne saigne durant les 3 premiers jours.

H. ILICK (12) rapporte une statistique de 97 patients traités par l'héparine avec 24,7 p. cent d'accidents hémorragiques ; dans plus de la moitié des cas, l'hémorragie se produisit au cours des trois premiers jours du traitement.

VERGOZ (30) note, par contre, l'absence d'hémorragies dans la première période ; même avec des malades à 10 p. cent, il ne voit pratiquement jamais d'accidents hémorragiques dans les huit ou dix premiers jours du traitement, alors que, par la suite, des taux à 15, voire 20 p. cent, provoquent chez certains malades des catastrophes.

7°)- TYPES D'ANTICOAGULANTS EN COURS LORS DES ACCIDENTS.

(Tableau XI)

Dans la série des sujets âgés de 70 ans et plus :

- Héparine : 6 fois.
- Antivitamine K : 7 fois.

8°)- ETUDE DE LA COAGULATION AU MOMENT DE L'ACCIDENT.

(Tableaux VIII-VIII')

- Dans les deux séries, on constate une hypocoagulabilité excessive en dehors de deux cas du lot des sujets jeunes (Obs. 2 et 5), où les taux de prothrombine sont aux alentours de 30 %.

- Par ailleurs, il est particulièrement intéressant d'insister sur deux points :

. l'effet potentialisateur possible de certaines associations médicamenteuses ou de certaines affections connues ;

. la fréquence des hémorragies symptomatiques de lésions organiques au cours des traitements anticoagulants.

1- FACTEURS MEDICAMENTEUX FAVORISANTS.

L'effet potentialisateur est possible dans 4 cas : OBS. 2, 6, 9, 10.

Les médications en cause sont : Totapen - Solnicol - Cortancyl - Cardioquine.

Dans 5 autres cas, une affection connue serait en cause :

- OBS. 7, 8 : L'émonctoire rénal, dans ces deux observations, a des fonctions réduites du fait de l'insuffisance rénale et entraîne probablement une rétention anormale d'anticoagulants dans le sang circulant.

- OBS. 12, 13 : Un bilan hépatique fortement perturbé aurait peut-être dû appeler à un peu plus de vigilance.

- OBS. 6 : Intrication d'un traitement antibiotique à la Pénicilline et d'un épisode grippal récent ; il est possible que ce dernier ait favorisé l'hémoptysie en fragilisant l'épithélium de l'arbre trachéo-bronchique.

Par quel biais les droques précisées potentialisent-elles l'action des anticoagulants ?

SANKALE (28) émet l'opinion suivante :

- Les antibiotiques :

Leur action sur la flore intestinale diminue la synthèse bactérienne de la vitamine K dans l'intestin. Le phénomène peut prendre assez d'importance pour qu'apparaisse assez rapidement un surdosage thérapeutique.

- Les corticoïdes :

Bien qu'ils semblent avoir une action de potentialisation vis-à-vis des anticoagulants, ils sont certainement beaucoup plus dangereux par les risques de lésions digestives qu'ils peuvent créer ou réveiller.

- Quinidine :

L'effet hypoprothrombinémiant du sulfate de quinidine a été

signalé dès 1945 par PIRK et ENGELBERG, chez le sujet normal. Cet effet ne prend d'importance clinique que chez des malades en hypovitaminose K.

- Quant à l'intrication éventuelle des dérivés salicylés et des pyrazolés, bien qu'absente ici, elle mérite d'être soulignée.

. Pour les dérivés salicylés, trois mécanismes sont souvent en cause :

a)- Inhibition directe de la synthèse du complexe prothrombinique dans la cellule hépatique ;

b)- Altération du temps plaquettaire de l'hémostase par perte de l'adhésivité des plaquettes ;

c)- Capacité des salicylés à provoquer des lésions gastriques.

. Pour les dérivés pyrazolés, accentuation de l'effet hypoprothrombinémiant par augmentation de la concentration en anticoagulant libre.

J. HIMBERT (11) signale avec précision, dans son étude sur les hémorragies digestives, l'état de la coagulation contemporaine de l'accident : le taux de prothrombine au moment de l'hémorragie dont 72 complications des antivitamines K est trente-six fois (50 p. cent des cas) inférieur à 20 p. cent, vingt et une fois (29 p. cent des cas) compris entre 20 et 40 p. cent et quinze fois (21 p. cent des cas) supérieur à 40 p. cent. Les traitements concomitants comportent six fois l'aspirine, une fois la phénylbutazone, six fois les corticoïdes, une fois un antibiotique.

2- HEMORRAGIES SYMPTOMATIQUES DE LESIONS ORGANIQUES.

- Dans la série des sujets âgés de 70 ans et plus, deux hémorragies sont "bénéfiques" et permettent la découverte de lésions organiques sous-jacentes :

. rectorragies : néoplasie recto-sigmoïdienne (Obs. I),

. métrorragies : polype utérin (Obs. II).

- Dans la série des sujets jeunes, on note un seul cas :
  . métrorragies : fibrome utérin (Obs. 2).

Tous les auteurs insistent sur ces hémorragies "salutaires" symptomatiques.

Les deux sources d'hémorragies le plus souvent citées sont :
  . celle de la sphère digestive
  . et celle de la sphère gynécologique.

Pour Ch. DEBRAY (5), le saignement est révélateur d'une lésion digestive dans 38 % des cas d'hémorragies digestives sous anticoagulants.

Il est donc évident que, devant toute hémorragie digestive, au cours du traitement anticoagulant, il faut dresser un bilan radiologique digestif complet, comme devant une hémorragie digestive banale, et ne pas se contenter d'incriminer exclusivement l'anticoagulant.

Pour LEYMARIOS (18), les ulcères gastro-duodénaux occupent la première place (57 %) sur un total de 89 cas de lésions digestives révélées par de telles hémorragies, puis viennent les tumeurs malignes gastro-intestinales (29 %).

Dans le travail d'HIMBERT (11), l'enquête digestive, faite chez 58 des 70 malades, a mis en évidence trente-neuf fois (67 p. cent des cas) une cause locale de saignement : 17 ulcères gastro-duodénaux, 10 hernies hiatales ou gastrites, 9 lésions ano-rectales et 3 cancers digestifs. Dans 17 cas, la complication hémorragique a été révélatrice de la maladie digestive ; la fréquence avec laquelle on trouve une lésion associée à l'hypocoagulabilité thérapeutique pour expliquer l'hémorragie varie avec le niveau de prothrombinémie, atteignant notamment 10 p. cent pour les prothrombinémies inférieures à 10 %, 56 p. cent pour les prothrombinémies comprises entre 10 et 19 % et 89 p. cent pour les prothrombinémies comprises entre 20 et 39 %.

Pour RABY (26), il apparaît que, pour la sphère génitale féminine, les hémorragies provoquées par la thérapeutique anticoagulante ont,

plus encore qu'ailleurs, un caractère révélateur de lésions sous-jacentes ; de manière constante, l'hypocoagulabilité est insuffisante pour expliquer le saignement à elle seule.

J. MATTHIEU et collaborateurs (20) n'en ont observé que 10 cas pour 2.500 malades gynécologiques traitées par les anticoagulants. Dans tous les cas, il s'agit de malades porteuses de lésions certaines.

TATIBOUET (29) étudie 66 dossiers de malades hospitalisés ayant fait une hémorragie macroscopique sous traitement anticoagulant :

- Hématuries : 12 cas ;
  Elles permettent de dépister 5 lésions :
  - 2 tuberculoses rénales en évolution,
  - 1 tuberculose rénale ancienne,
  - 2 tumeurs du sein.
- Les hémorragies digestives : 26 cas :
  - 5 ulcères gastro-duodénaux,
  - 1 ulcère iléal primitif,
  - 1 cancer de l'estomac,
  - 2 cancers du colon,
  - 1 hernie hiatale.
- Hémoptysies : 4 cas ;
  Elles permettent de découvrir 2 lésions méconnues.

3- ENFIN, LES DIVERS FACTEURS FAVORISANTS SONT RELEVES DANS LES DEUX SERIES : (Tableaux IX-IX')

1)- Dans la série des sujets âgés de 70 ans et plus :

- Sur 13 malades qui saignent, 8, soit 61 p. cent, sont soumis à des causes favorisantes ;
- Sur les 187 malades restants, 88, soit 47 p. cent, sont soumis à des éléments potentialisateurs.

2)- Dans la série comparative des sujets plus jeunes :

- Sur 5 malades qui saignent, 3, soit 60 p. cent, sont

soumis à des causes favorisantes ;

- Sur les 195 restants, 67, soit 34 p. cent, sont soumis à des éléments potentialisateurs.

9°)- TRAITEMENT DES HEMORRAGIES.

(Tableaux X-X'-XI)

1- LES TRAITEMENTS APPLIQUES sont consignés dans les tableaux :

- Dans le plus grand nombre de cas, un simple réajustement des doses suffit.
- Arrêt définitif dans 5 cas.
- Transfusions sanguines dans 2 cas.
- Dans deux cas : exérèse d'un polype utérin,
  traitement médical d'un fibrome.
- Evacuation chirurgicale d'un hématome pariétal dans 1 cas.
- Aspiration gastrique dans 1 cas.

Aucun décès imputable aux anticoagulants dans les deux séries.

A noter : aucune prescription de : - vitamine K_1
- PPSB
- sulfate de protamine.

2- LA CONDUITE A TENIR en présence d'une hémorragie au cours d'un traitement anticoagulant doit être parfaitement connue. Elle est précisée par J. LENEGRE (17).

"a)- Suspendre immédiatement le traitement anticoagulant et, pour la plupart des hémorragies discrètes et bénignes comme les hématuries, cette mesure suffit à tarir le saignement en l'espace de 12 à 24 heures.

b)- Mais dans le même temps, c'est-à-dire aussitôt, il faut préciser le mécanisme et/ou l'importance de l'hémorragie. Ceci est l'affaire d'un examen clinique complet et d'un certain nombre d'examens sanguins à pratiquer de toute urgence : numération et formule globulaire, numération des plaquettes, hématocrite, taux de prothrom-

binémie, tests globaux de la coagulation (test de tolérance à l'héparine in vitro et thrombo-élastogramme), dosage du fibrinogène dans le sang.

Trois éventualités sont possibles, suivant que :

- le taux de prothrombinémie est inférieur ou égal à 15 % : il s'agit alors d'un surdosage à corriger éventuellement par les moyens appropriés qui seront exposés plus loin.

- le taux de prothrombinémie est égal ou supérieur à 30 % : il faut admettre alors qu'il y a le plus souvent, dans la genèse de l'hémorragie, autre chose que la seule hypoprothrombinémie. Il s'agit, ou bien d'une maladie sanguine, par exemple d'un déficit latent d'autres facteurs de l'hémostase comme peuvent en réaliser la fragilité vasculaire des hypertendus, les altérations humorales (d'une insuffisance hépatique) ou plaquettaire (induites par l'aspirine). C'est l'hypocoagulabilité sanguine "majorée" de Jean Bernard.

- ou bien le taux de prothrombinémie est supérieur à 15 % mais inférieur à 30 %, et il s'agit dans ces cas d'une responsabilité partagée entre, d'une part l'anticoagulant qui a déterminé une hypocoagulabilité probablement effective, d'autre part une éventuelle maladie associée à rechercher systématiquement (hypocoagulabilité sanguine "associée").

Ce sont les investigations ultérieures induites par la recherche de la cause de l'hémorragie qui doivent apporter la réponse à ces questions. En attendant, les résultats des examens ci-dessus vont guider un traitement plus ou moins important suivant les cas.

c)- Le traitement symptomatique d'urgence s'impose si l'hémorragie est abondante et persistante, donc inquiétante.

- Ne pas abuser de la vitamine K_1, parce que son action est tardive, exigeant au moins un délai de 6 à 12 heures, même quand elle est administrée par voie veineuse ; de ce fait, elle laisse persister pendant de longues heures l'hémorragie. Surtout si on a voulu en injecter "par prudence" une forte dose, l'action tardive de la vitamine K_1 peut être excessive et déterminer une hypercoagulabilité dange-

reuse. Si bien qu'en fait il faut se borner à en faire une injection intraveineuse de 10 à 20 mg.

- Ce qui importe le plus, c'est de faire immédiatement une injection intraveineuse de P.P.S.B.. Ce produit est délivré par les Centres de Transfusion Sanguine sous forme d'une poudre lyophilisée contenue dans des ampoules de 10 ml à dissoudre, au moment de l'emploi, dans 10 ml d'eau distillée. Chacune de ces ampoules de 10 ml contient la même quantité de complexe prothrombinique que 200 ml de plasma frais. La dose nécessaire varie suivant le degré d'hypoprothrombinémie de 0,5 à 1 ml de P.P.S.B. par kilogramme de poids corporel. Le P.P.S.B. corrige le déficit prothrombinique immédiatement et pour une période de quelques heures (en général 5 à 6 h.), ce qui permet d'attendre l'action efficace de la vitamine K_1. Si celle-ci n'a pas été obtenue, renouveler purement et simplement l'injection de P.P.S.B., car il n'a pas l'inconvénient de provoquer d'hypercoagulabilité sanguine.

- La transfusion sanguine s'impose dans tous les cas où on ne dispose pas de P.P.S.B., mais il faut alors une assez forte dose de sang pour remonter le taux du complexe prothrombinique au-delà du niveau critique de 50 % : au minimum 2 ou 3 flacons de sang total, souvent plus, ce qui n'est pas toujours réalisable ni sans danger chez certains cardiaques.

Quand la perte globulaire est importante, c'est-à-dire quand le nombre des globules rouges est inférieur au niveau estimé critique de 3.500.000, il faut faire une transfusion sanguine avec des hématies déplasmatisées, car d'une part la cardiopathie athéroscléreuse est aggravée par toute anémie marquée, d'autre part elle ne réclame pas de fortes injections liquidiennes.

- Enfin, la réparation globulaire sera parachevée et consolidée avec le traitement anti-anémique par des doses appropriées de fer et de vitamine B_{12}.

d)- L'accident hémorragique ayant été réglé, il convient alors d'explorer systématiquement l'organe qui a saigné, non seule-

ment en l'absence de surdosage thérapeutique, mais dans tous les cas parce qu'en réalité la dépression du complexe prothrombinique, pourvu qu'elle ne soit pas trop prolongée, est peu hémorragipare, même avec des taux inférieurs à 10 %.

Il faut donc rechercher, d'une part l'addition d'un médicament plus ou moins potentialisateur ou aggravant de l'action hypoprothrombinémiante des antivitamines K (il s'agit surtout d'aspirine ou de clofibrate, éventuellement de phénylbutazone, chloramphénicol ou corticoïdes), d'autre part une ulcération muqueuse méconnue qui peut se trouver soit en cas d'hématurie dans la zone pyélo-rénale et résulter alors d'un calcul ou d'un cancer, soit dans la sphère digestive où elle est le plus souvent consécutive, comme il a été vu, à l'ulcère gastro-duodénal, parfois à un cancer. A quelque chose parfois malheur est bon, lorsque certains cancers ont pu ainsi être révélés et opérés précocement, éventualité non exceptionnelle. On acceptera comme une règle fondamentale que plus le taux de prothrombinémie était élevé au moment de l'hémorragie et plus est grande la probabilité d'une maladie associée.

e)- L'hémorragie provoquée par les anticoagulants peut nécessiter une intervention chirurgicale de toute urgence, tel est le cas dans certains accidents : par exemple, une hémorragie intracrânienne ou un hémopéritoine provoqué par la rupture d'un follicule ovarien de de Graaf.

f)- Il est ensuite important, sinon capital, de décider s'il convient ou non de reprendre le traitement anticoagulant. En faveur de la reprise, s'inscrivent : a)- une hémorragie bénigne comme une hématurie, b)- la présence de certaines conditions qui réclament presque impérieusement un tel traitement, c)- le fait qu'un arrêt brusque et prolongé des anticoagulants entraîne un "rebond" de l'hypercoagulabilité avec, pour le malade, un risque réel de thrombose vasculaire. Mais les inconvénients de l'arrêt du traitement doivent être mis en balance avec les risques d'une récidive hémorragique dont la menace, si elle n'a pas été levée, plaide contre la reprise du

traitement anticoagulant. Il est clair que, si on a trouvé, par exemple, un ulcère de l'estomac en évolution (quoique latent), il faut ou intervenir sur l'ulcère si le traitement anticoagulant est jugé vital, ou le plus souvent s'abstenir de reprendre le traitement anticoagulant. L'abstention est également légitime lorsque la source d'une hémorragie abondante reste inconnue ou dans le cas d'une hémorragie intracrânienne.

Ainsi, la décision d'une reprise éventuelle du traitement découle des résultats de tous les examens cliniques et autres précités et doit être prise le plus vite possible."

10°)- RECAPITULATION DES PRECAUTIONS A PRENDRE CHEZ TOUTE PERSONNE SOUMISE A UN TRAITEMENT ANTICOAGULANT.

Ceci est bien précisé par P. GODEAU et J. ROCHEMAURE (9) :

"Tous les médecins savent qu'il faut absolument proscrire, chez les malades traités par anticoagulants, toutes les infiltrations profondes, telles les infiltrations du sympathique lombaire. De même il faut éviter les injections intra-artérielles, et même les injections intramusculaires profondes ou simplement répétées. Il est, dans l'ensemble, préférable de s'abstenir de toutes injections intramusculaires au cours des traitements anticoagulants, sauf nécessité absolue.

Mais il est sans doute moins connu que certains médicaments peuvent exercer une potentialisation ou au contraire une activité antagoniste vis-à-vis des anticoagulants.

a)- Médicaments antagonistes.

Les barbituriques sont ainsi susceptibles de diminuer l'activité des anticoagulants. Le fait est assez souvent constaté, étant donné l'utilisation fréquente de ces médicaments chez des cardiaques traités au long cours. Il est en général facile d'en tenir compte et d'adapter la posologie anticoagulante en fonction des tests de coagulation. Pour certains auteurs, la réserpine, la chlorpromazine, les

thyréo-inhibiteurs et l'alcool peuvent réduire l'efficacité des dérivés de la coumarine.

La griséofulvine, la diphénylhydantoïne, le méprobamate et la gluthétimide (Doriden) auraient aussi un effet antagoniste vis-à-vis de la coumarine (Cullen et Antalano).

La papavérine diminuerait l'activité de l'héparine.

b)- Médicaments "potentialisateurs".

A l'opposé, divers médicaments d'usage courant sont susceptibles de provoquer un accident hémorragique lorsqu'on les associe aux anticoagulants. Leur mode d'action n'est pas univoque et leur activité peut varier considérablement d'un sujet à l'autre. S'il vaut donc mieux en éviter l'emploi, il y a cependant des cas où ce n'est pas possible, et il conviendra alors de se montrer particulièrement prudent dans le choix de la posologie des anticoagulants.

Ainsi, le Lipavlon, dont on connaît l'utilité dans divers syndromes lipidiques, doit faire diminuer systématiquement la posologie du traitement anticoagulant, mais son action potentialisatrice n'est pas constante et son intensité est variable (OLIVER).

La Phénylbutazone.

L'Aspirine.

Sont également susceptibles d'entraîner des accidents :

le Chloramphénicol,
la Quinine,
la Thyroxine,
le P.A.S.,
le Salicylate,
le Bénémide,
la Testostérone,
l'Amplivix (?),
les antibiotiques à action intestinale.

En réalité, aucun de ces médicaments ne représente une contre-indication absolue d'association aux anticoagulants, lorsque leur usage est nécessaire, et d'autre part cette liste n'est pas limitative. En pratique, l'attitude du médecin praticien sera donc une simple attitude de prudence : ne pas multiplier inconsidérément les associations médicamenteuses, chez les malades soumis aux anticoagulants ; se renseigner auprès du laboratoire responsable avant d'uti-

liser un médicament dont il connaît mal l'utilisation dans ces conditions ; contrôler, de toute façon, la stabilité des tests de coagulation."

Un cas particulier : Les extractions dentaires (P. GODEAU et J. ROCHEMAURE).

"S'il est le plus souvent possible de corriger l'hypocoagulabilité avant l'extraction, il est des cas où la suspension même transitoire du traitement anticoagulant peut sembler dangereuse.

Dans ces conditions, il faut savoir qu'une extraction dentaire est parfaitement possible sous anticoagulants en respectant les règles exposées par LAUDENBACH et SCHEFFER, inspirées des techniques de contrôles des hémorragies alvéolaires chez les hémophiles.

Sans insister sur le détail de cette technique stomatologique, nous nous bornerons à signaler qu'elle comporte une toilette alvéolaire minutieuse et une hémostase locale par mèches oxycellulosiques résorbables, associée à la thrombase et à l'acide epsilon-aminocaproïque. Une compression digitale ou instrumentale termine l'intervention."

C O N C L U S I O N S

- L'étude de 200 dossiers de malades âgés de plus de 70 ans, soumis au traitement anticoagulant en milieu hospitalier (durée moyenne du traitement : 25 jours), permet de préciser les indications et contre-indications, les modalités de conduite et de surveillance, les incidents et accidents de ce traitement.

- Les indications sont représentées principalement par :

. D'abord et avant tout, l'insuffisance coronarienne sous toutes ses formes.

. Secondairement : - les troubles du rythme,
- les thromboses et embolies vasculaires.

. Enfin, - les insuffisances cardiaques d'origine hypertensive (en dehors des formes avec chiffres tensionnels fortement élevés) et d'étiologie rare ;
- les valvulopathies.

- L'âge n'est pas une contre-indication au traitement anticoagulant, et il n'y a pas de contre-indication particulière qui lui soit liée.
Certaines contre-indications classiques (accidents vasculaires cérébraux, ulcus gastro-duodénaux) ne sont pas retenues si l'accident est ancien et sous réserve d'une surveillance méticuleuse.

- Les doses moyennes efficaces, tant pour l'héparine que pour les antivitamines K de synthèse, sont dans l'ensemble plus faibles que chez le sujet âgé de moins de 70 ans.

- Les incidents et accidents hémorragiques sont survenus 13 fois et ont été bénins dans 11 cas et majeurs dans 2 cas. Donc, 6,5 p. cent d'accidents hémorragiques se répartissant ainsi :

- 3 hématomes musculaires intéressant les grands droits,
- 1 hématome du sein,
- 2 meloenas,
- 1 hémoptysie,
- 1 hématome rétro-péritonéal,
- 1 hémorragie génitale,
- 1 hémorragie profuse.

Il est particulièrement intéressant de souligner l'absence de toute complication hémorragique cérébro-méningée dans cette série de 200 patients soumis au traitement anticoagulant.

- Aucun décès ne peut être imputé au traitement anticoagulant.

- Dans 2 cas, des transfusions sanguines ont été nécessaires.

- Habituellement, la seule adaptation des doses a été nécessaire et suffisante.

L'étude de la coagulation, au moment de l'accident, objective, dans tous les cas, une hypocoagulabilité excessive, dans la zone dangereuse, favorisée peut-être dans 4 cas par une association médicamenteuse réputée potentialisatrice, dans 2 cas par des perturbations importantes des fonctions hépatiques, dans 2 cas par une insuffisance rénale de type fonctionnel.

La série comparative de 200 patients de moins de 70 ans, soumis au traitement anticoagulant, permet les déductions suivantes :

2,5 p. cent d'accidents hémorragiques, dont 1 seul accident majeur,

- 1 hémorragie utérine,
- 2 meloenas,
- 1 hématome pariétal du grêle,
- 1 otorragie.

Au total, bien que les accidents hémorragiques s'avèrent plus fréquents chez les sujets âgés, l'âge du malade ne doit pas constituer une contre-indication formelle. En milieu hospitalier, un traitement efficace peut être entrepris dans la grande majorité des cas, à condition d'une surveillance étroite.

VU & PERMIS D' IMPRIMER :

Le Recteur
de l'Académie de Paris,

R. MALLET

Le Doyen de la Faculté
de Médecine,

P. MILLIEZ

Le Président
de la thèse,

P. MAURICE

B I B L I O G R A P H I E

1 - ARNOULD G., FAIVRE G., FAVRE-GILLY J., HARTMANN J., LECONTE DES FLORIS R., LEROUX M., SOULIER J.P., STREIFE F., VICHARD Ph.- Les traitements anticoagulants.- Table ronde In : Vèmes Journées de Thérapeutique de la Faculté de Médecine de Nancy. Paris - Expansion Scientifique, 1966.

2 - AUDIER M., LAUGERE B.- Le traitement anticoagulant chez le sujet âgé : ses dangers.- Société Méditerranéenne de Gérontologie et Gériatrie. - Rev. Franç. Géront., Tome XV, n° 5.

3 - BOUCHON J.P. et THENOT A.- L'emploi des anticoagulants en Gériatrie.- Le Perfectionnement : N° 43, 15 Sept. 1970.

4 - BROUSTET P., TRARIEUX M., CHOUSSAT A.- Indications et contre-indications actuelles des thérapeutiques anticoagulantes dans les maladies thrombo-emboliques. - In : XXXVIIème Congrès Français de Médecine, Paris, Masson et Cie, 1969.

5 - DEBRAY Ch., LEYMARIOS J., BRUNOT H. - Les hémorragies du tube digestif au cours des traitements anticoagulants.- Arch. Fr. Mal. App. Dig. 1966, 55, 605-624.

6 - DENOEUX P. - Le traitement anticoagulant chez le vieillard. - Picardie Médicale, Septembre 1968, 3, 7.

7 - DIEBOLD P.- Traitement anticoagulant chez les personnes âgées : indications et contre-indications. - Conférences d'Actualité - E.P.U., 32, 16/11/1968.

8 - DRY J.- Les traitements anticoagulants chez les sujets âgés. - Rev. Franç. Géront., Tome XIII, N° 6, Nov.-Déc. 1967.

9 - GODEAU P., ROCHEMAURE J. - Le traitement anticoagulant en pratique médicale courante.- J.B. Baillière et Fils, éd., Paris, 1968.

10 - GONIN A.- Le problème des anticoagulants chez les sujets âgés. - Cahiers du Collège de Médecine, 10 (17), 1969.

11 - HIMBERT J., SEE E., THIROLOIX P. et LENEGRE J.- Traitements anticoagulants et hémorragies digestives. - Annales de Médecine Interne - Bulletins et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, 11, 1055-1064, Nov. 1971.

12 - JICK H., SLONE D., BORDA I.T. et CHAPIRO S.- New-England J. of Med., 279 (5), 284, 1968.

13 - KERNOHAN R.J. and TODD C. - Heparin therapy in the thromboembolic disease. - Lancet, 1, 621-623, 1966.

14 - KOLLER F.- Le traitement par anticoagulants en gérontologie.- Giern., Géront., 16, 1161, 1968.

15 - LABRAM C.- Le risque thérapeutique chez le vieillard.- E.P.U.,32, p. 9844, 27/12/1969.

16 - LENEGRE J.- Cardiopathies par athérosclérose coronaire.- "Revue du Praticien", Numéro spécial, T. VIII, 1958.

17 - LENEGRE J., GAY J.- Le traitement anticoagulant au long cours dans les cardiopathies ischémiques par athérosclérose coronaire. - In : XXXVIIe Congrès Français de Médecine, Paris, Masson et Cie, 1969.

18 - LEYMARIOS J.- Tube digestif et anticoagulants.- E.P.U., Concours Médical, N° 49, p. 8118, 4 Déc. 1971.

19 - MASSE A.- Actualité thérapeutique. Le traitement anticoagulant prophylactique chez le vieillard en chirurgie osseuse. - G. M. de France, Tome 75, N° 1, 5-1-1968.

20 - MATTHIEU J., DAGENT D. et MOINE C.- Les ménométrorragies chez la femme soumise à un traitement anticoagulant au long cours. - Lyon Méd., 219, 1741-1757, 1968.

21 - MAURICE P. - Le traitement anticoagulant en cardiologie.- Acquisitions Médicales Récentes - Journées Médicales Annuelles de Broussais - La Charité, 1970, p. 13.

22 - MAURICE P., OURBAK P.- Traitement anticoagulant et troubles du rythme.- Path. et Biol., 1960, 8, p. 991.

23 - NOGRETTE P. - Quand et comment prescrire les anticoagulants.- Débat Thérapeutique, E.P.U., 32, 21-10-1967.

24 - PENTHER Ph., BENSAID J., MAURICE P., LENEGRE J. - Les complications thrombo-emboliques après remplacement valvulaire par la prothèse de Starr-Edwards. - Arch. Mal. Coeur, 1968, 61, p. 1278.

25 - PEQUIGNOT H., PORTES J.L.- Les indications du traitement anticoagulant aux âges avancés de la vie. - Le Monde Médical, Mai-Juin 1964, 1029.

26 - RABY C. - Coagulations intravasculaires disséminées et localisées. - Ed. Masson et Cie, 1970.

27 - RAINESS A.- Contribution à l'étude du traitement anticoagulant dans l'infarctus du myocarde à sa phase aiguë chez les sujets âgés. - Thèse Paris 1965 : 664 - Paris, R. Foulon, 1965, 34 p.-

28 - SANKALE M., FABRE S., SOW A.M. - Incidents, accidents, surveillance et contre-indications des traitements anticoagulants.- XXXVIIe Congrès Français de Médecine - Paris, 1969, Ed. Masson et Cie.

29 - TATIBOUET L. et REIX J.- Les hémorragies symptomatiques de lésions organiques au cours des traitements anticoagulants.- E.P.U. - Concours Médical, nº 49, p. 8106, 4 Déc. 1971.

30 - VERGOZ D. - Quand et comment prescrire les anticoagulants ?
Débat thérapeutique - E.P.U., 32, 21-10-1967.

31 - WALTER V.R., VIEWEG et al. - Complications of intravenous
Administration of Heparin in Elderly Women.
J.A.M.A., Aug. 24, 1970, V. 213, Nº 8.